

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR *BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR (bFGF)*  
DENGAN DERAJAT ADHESI INTRAABDOMINAL PADA PERCOBAAN  
PERITONITISTIKUS WISTAR**

*The Relationship Of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) Levels  
With Intra-Abdominal Adhesion Degree  
In Wistar Rat Peritonitis Experiment*

Julcrithno Irawanputra  
C045171004

Pembimbing:

Dr. dr. Tommy R. Habar, Sp.B, Sp.BA  
Dr. dr. Nita Mariana, Sp.BA, M.Kes  
dr. Firdaus Hamid, Ph.D



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR *BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR (bFGF)*  
DENGAN DERAJAT ADHESI INTRAABDOMINAL PADA PERCOBAAN  
PERITONITISTIKUS WISTAR**

***The Relationship Of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) Levels  
With Intra-Abdominal Adhesion Degree  
In Wistar Rat Peritonitis Experiment***

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

JULCRITHNO IRAWANPUTRA

C045171004

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## Pernyataan Keaslian Karya Akhir

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Julcrithno Irawanputra

Nomor Induk Mahasiswa : C045171004

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 14 Januari 2022

Yang Menyatakan



Julcrithno Irawanputra

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS**

**HUBUNGAN KADAR *BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR (bFGF)*  
DENGAN DERAJAT ADHESI INTRAABDOMINAL PADA PERCOBAAN  
PERITONITISTIKUS WISTAR**

Disusun dan diajukan oleh

**Julcrithno Irawanputra**  
C045171004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian  
yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 13 Januari 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan



Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Tommy R. Habar, Sp.B, Sp.BA  
NIP. 19731205 200912 1 001

dr. Firdaus Hamid, Ph.D  
NIP. 19771231 200212 1 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk  
NIP. 19740629 200812 1 001

Prof. dr. Budi, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 19661231 199503 1 009



## KATA PENGANTAR

Saya panjatkan segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini, sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, Dr. dr. Tommy R. Habar, Sp.B, Sp.BA, Dr. dr. Nita Mariana, Sp.BA, M.Kes, dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D serta penguji saya dr. Ahmadwirawan, Sp.B(K)BA, dan dr. Sulmiati, Sp.BA.

Pada kesempatan kali ini, saya menyampaikan ungkapan terima kasih sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin, dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku Manajer Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Budu, Ph.D, SP.M(K), M.MedEd sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes. sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, dan Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, serta seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada bulan Juli 2017. Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama Kak Marlina Rajab (Lina), Kak Nunung Mujiwiyanti, Kak Andi Besse Uleng (Esse) yang selalu memberikan uluran tangan dan menyemangati tanpa henti selama masa pendidikan saya.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan Masogi Residen Bedah Periode Juli 2017 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih secara khusus untuk Ibunda Margaretha Lembang dan ayahanda Lukas Pabemba, adikku Steelson Purnama dan Asthree Prathiwi serta keluarga besar yang senantiasa mendoakan saya, memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Saya senantiasa berdoa kepada Tuhan Yang Maha Esa untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini.

Makassar, 28 Februari 2022  
Yang Menyatakan,



Julcrithno Irawanputra

## ABSTRAK

**JULCRITHNO IRAWAN** *Hubungan Kadar Basic Fibroblast Growth Faktor (bFGF) dengan Derajat Adhesi Intraabdominal pada Percobaan Peritonitis Tikus Wistar (dibimbing oleh Tommy R. Habar, Nita Mariana, Firdaus Hamid).*

Penelitian ini bertujuan menilai hubungan antara bFGF dengan kejadian adhesi peritoneal khususnya pada keadaan peritonitis pada tikus wistar.

Metode yang digunakan adalah metode eksperimental laboratorium pada 40 tikus wistar jantan dengan menggunakan rancang post-test control group design yang terdiri dari satu grup tikus dengan kondisi peritoneum yang normal dan satu grup tikus dengan kondisi peritonitis. Kadar bFGF dinilai dengan teknik ELISA asay.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar bFGF antara hari ke-0 dan hari ke-1 ( $31.22 \pm 1.89$  vs  $43.38 \pm 1.81$ ,  $p=0.004$ ); hari ke-0 dan hari ke-7 ( $31.22 \pm 1.89$  vs  $46.51 \pm 4.50$ ,  $p<0.001$ ); hari ke-0 dan hari ke-14 ( $31.22 \pm 1.89$  vs  $52.59 \pm 5.50$ ,  $p<0.001$ ); hari ke-1 dan hari ke-14 ( $43.38 \pm 1.81$  vs  $52.59 \pm 5.50$ ,  $p=0.016$ ). Terdapat korelasi positif antara kadar bFGF dan derajat adhesi ( $r = 0.810$ ,  $p<0.001$ ).

Kata kunci: Adhesi, bFGF, Peritonitis



## ABSTRACT

**JULCRITHNO IRAWAN.** *The Relationship of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) Levels with Intra-Abdominal Adhesion Degree in Wistar Rat Peritonitis Experiment* (Supervised by **Tommy R. Habar, Nita Mariana, and Firdaus Hamid**)

The aim of this study is to assess the relationship between bFGF and peritoneal adhesion events, particularly in peritonitis in wistar rats.

This study was conducted on 24 male wistar rats using a post-test control group experimental design. One group of rats was observed under normal peritoneal conditions, while peritonitis was introduced in the other group of rats. The second group was divided into sub groups that were randomly sacrificed on days 1, 7, and 14 post-treatments. All bFGF levels were collected via the ELISA assay technique.

The results show that there are significant differences in mean bFGF levels between day 0 and day 1 ( $31.22 \pm 1.89$  vs  $43.38 \pm 1.81$ ,  $p=0.004$ ), day 0 and day 7 ( $31.22 \pm 1.89$  vs  $46.51 \pm 4.50$ ,  $p<0.001$ ), day 0 and day 14 ( $31.22 \pm 1.89$  vs  $52.59 \pm 5.50$ ,  $p<0.001$ ), and day 1 and day 14 ( $43.38 \pm 1.81$  vs  $52.59 \pm 5.50$ ,  $p=0.016$ ). In addition, there is a significant positive correlation between bFGF level and degree of adhesion ( $r=0.810$ ,  $p<0.001$ ).

Keywords: adhesion, bFGF, Peritonitis



## DAFTAR ISI

Halaman Judul	ii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	iii
Lembar Pengesahan Tesis	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1 Latar belakang	1
1.1 Rumusan masalah	13
1.2 Tujuan penelitian	13
1.2.1 Tujuan umum	13
1.2.2 Tujuan khusus	13
1.3 Manfaat penulisan	13
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>15</b>
2.1 Peritonitis	15
2.1.1 Definisi	15
2.1.2 Anatomi	16
2.1.3 Klasifikasi dan Etiologi	17
2.1.4 Patofisiologi	20
2.1.5 Manifestasi Klinis	21
2.2 Adhesi Peritoneal	21
2.2.1 Definisi	21
2.2.2 Klasifikasi dan Etiologi	22
2.2.3 Patogenesis	23
2.2.4 Derajat Adhesi	27

2.3 Basic Fibroblast Growth Factor	27
2.4 Basic Fibroblast Growth Factor pada Adhesi Peritoneal	31
2.5 Kerangka Teori	34
2.6 Kerangka Konsep	35
2.7 Hipotesa Penelitian	35
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	<b>36</b>
3.1 Rancangan penelitian	36
3.2 Waktu dan lokasi penelitian	36
3.3 Variabel	37
3.4 Alur Penelitian	37
3.5 Populasi dan sampel	37
3.6 Kontrol kualitas	40
3.7 Instrumen penelitian	43
3.8 Definisi operasional	44
3.9 Teknik pengumpulan data	45
3.10 Teknik pengolahan dan analisis data	55
3.11 Etika penelitian	56
3.12 Personalia penelitian	56
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	<b>57</b>
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>	<b>61</b>
<b>BAB VI PENUTUP</b>	<b>76</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>77</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	<b>xv</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Derajat adhesi menurut klasifikasi Mazuji .....	27
Tabel 3. 1 Larutan Substrat .....	52
Tabel 3. 2 Standar bFGF .....	53
Tabel 4. 1 Perbandingan sebaran adhesi peritoneal post induksi peritonitis .....	57
Tabel 4. 2 Perbandingan rata-rata perubahan kadar bFGF pada lama.....	58
Tabel 4. 3 Korelasi kadar bFGF dengan derajat adhesi peritoneal .....	60

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3. 1 Sampel tikus Wistar .....	46
Gambar 3. 2 Standar bFGF.....	52
Gambar 4. 1 Rata-rata perubahan kadar bFGF berdasarkan lama waktu perlakuan.....	59
Gambar 4. 2 Scatter plot pada korelasi kadar bFGF dengan derajat adhesi peritoneal...	60

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1	Surat Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Tentang Pengangkatan Pembimbing Karya Akhir Bagi Mahasiswa .....	93
Lampiran 2	Surat Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Tentang Pengangkatan Penilai Seminar Usul Dan Hasil Penelitian .....	94
Lampiran 3	Rekomendasi Persetujuan Etik .....	95
Lampiran 4	Surat Keterangan Abstrak .....	96
Lampiran 5	Analisis Data dengan SPSS .....	97

## DAFTAR SINGKATAN

FGFs	: Fibroblast growth factors
GAG	: Glikosaminoglikan
PG	: Proteoglikan
Pas	: Plasminogen
mTOR	: Interaksi Rapamycin Target Mamalia
FGFa	: Faktor Pertumbuhan Asam Fibroblastik
FGFb	: Faktor Pertumbuhan Fibroblastik Dasar
HUVEC	: Pertumbuhan Sel Endotel Vena Umbilikalis Manusia
SBP	: Spontaneous Bacterial Peritonitis
CAPD	: <i>Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis</i>
ECM	: Extracellular Matrix
ICAM-1	: Intracellular adhesion molecule-1
tPA	: Tissue Plasminogen Activator
PAI	: Plasminogen Activator Inhibitor
MMP	: Metalloproteinase
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
FGFR	: <i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
MSC	: Human Mesenchymal Stromal Cells
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
Ha	: Hipotesis Alternative
ELISA	: Uji Imunosorben Terkait-Enzim
OD	: Densitas Optik
HPMCs	: Human Peritoneal Mesothelial Cells
NSCLC	: Non- Small Cell Lung Cancer
SCLC	: Small Cell Lung Cancer
HPFB	: Human Peritoneal Fibroblast
MCP-1/CCL2	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein- /C-C Motif Chemokine Ligand 2</i>
IL- 8/CXCL8	: Interleukin-8/ <i>C-X3-C Motif Chemokine Ligand 8</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Peritonitis adalah proses peradangan pada peritoneum yang dapat disebabkan oleh obat-obatan, bakteri, jamur, virus, benda asing, atau granuloma. Infeksi adalah penyebab peritonitis yang sangat umum yang terjadi akibat sepsis perut. Peritonitis dapat muncul secara berbeda tergantung pada tingkat keparahan dan lokasi iritasi. Karena mortalitas yang tinggi, mencapai 90%, penanganan yang mendesak menjadi sangat penting. Strategi penatalaksanaan utama yang digunakan adalah pembedahan pada kasus infeksi intraabdomen, yang terdiri dari pengangkatan jaringan nekrotik, menghilangkan fokus septik, dan pengeringan bahan purulen. Selain itu, perawatan termasuk mengontrol sumber infeksi atau iritasi serta mencuci rongga dengan *lavage* intra-abdominal. Jika sumber infeksi tidak dapat diidentifikasi, pasien dapat menjalani laparotomi. Namun, pengobatan itu sendiri dapat menyebabkan komplikasi lebih lanjut seperti edema dinding perut, luka perut lebih lanjut, dan peningkatan tekanan intraabdominal. Terlepas dari itu, pengobatan agresif menyebabkan kematian menjadi lebih rendah dari 20%. (Mahyoub et al., 2019)

Rongga peritoneum merupakan ruang potensial antara peritoneum parietal dan viseral. Pada hewan sehat, cairan peritoneal mengandung kurang dari 1 ml / kg berat badan, yang bertindak sebagai pelumas, mengurangi gesekan antara permukaan yang berlawanan. Cairan ini, yang secara konstan diproduksi dan diserap kembali, adalah transudat murni, dan mengandung zat terlarut dengan konsentrasi yang sama dengan serum. Cairan peritoneal normal biasanya

mengandung kurang dari 300 sel berinti per milimeter kubik (terutama makrofag), dan kurang dari 2,5 g / dl protein (kebanyakan albumin). Cairan peritoneum juga minim fibrinogen sehingga tidak menggumpal. Cairan peritoneal memiliki sifat antibakteri non-spesifik yang terbatas, melalui fibronektin dan komplemen. Cairan peritoneal bersirkulasi di dalam perut sebagai respons terhadap perubahan tekanan perut selama siklus pernapasan. Ada aliran cairan kranial di sepanjang perut bagian perut menuju permukaan punggung hati. Drainase limfatik cairan, sel darah merah dan materi partikulat dari rongga peritoneum terjadi pada permukaan viseral diafragma melalui bukaan kecil (diameter 8-12 mm), yang disebut stomata, dan pembuluh pengumpul limfatik khusus (lacunae). Peregangan pasif diafragma memindahkan cairan ke dalam lakuna diafragma dan, selama inspirasi, kontraksi diafragma dan penurunan tekanan intratoraks menyebabkan pengosongan limfatik ke dalam saluran eferen. Drainase limfatik terjadi terutama (80%) ke kelenjar getah bening sternal. (Ragni & House, 2009)

Peritonitis terjadi sebagai akibat dari terjadinya peradangan lokal pada organ abdomen yang meluas pada rongga peritoneum. Peritonitis umumnya dipicu oleh adanya infeksi walaupun tidak selamanya ada pada tahap paling awal. Misalnya, peritonitis steril dapat terjadi di ruang peritoneum terlokalisasi di sekitar organ intraabdominal yang terinfeksi tetapi dapat direseksi, seperti apendiks atau kandung empedu. Sebaliknya, mungkin ada kontaminasi pada peritoneum dari defek pada dinding usus, sebelum timbulnya infeksi atau timbulnya respons peradangan, misalnya, segera setelah trauma abdomen. Peritonitis telah dikategorikan sebagai primer, sekunder, atau (baru-baru ini) tersier. Peritonitis komplikasi dialisis peritoneal dapat dianggap sebagai kategori tambahan. Masing-masing kategori ini

ditinjau di sini, dengan penekanan pada perkembangan terkini dalam patogenesis, evaluasi, dan manajemen.(Doklešćić et al., 2014)

Peritonitis primer adalah infeksi rongga peritoneal yang tidak berhubungan langsung dengan kelainan intraabdominal lainnya. Sebagian besar kasus disebabkan oleh infeksi bakteri; juga dikenal sebagai peritonitis bakterial spontan. Biasanya itu terjadi dengan adanya asites dari berbagai kondisi yang mendasari. Pada era pra-biotik, peritonitis primer menyumbang 10% dari semua keadaan darurat perut namun sekarang hanya menyumbang sekitar 1 - 2% kasus. Penurunan tersebut telah dikaitkan dengan penggunaan antibiotik secara luas untuk penyakit saluran pernapasan bagian atas. (Doklešćić et al., 2014)

Rute infeksi pada peritonitis primer biasanya tidak jelas tetapi dianggap hematogen, limfogen, melalui migrasi transmural melalui dinding usus yang utuh dari lumen usus, atau, pada wanita, dari vagina melalui saluran tuba. Pada pasien sirosis rute hematogen paling mungkin. Organisme yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh hati dapat mengkontaminasi getah bening hati dan melewati dinding limfatik yang permeabel ke dalam cairan asites. Selain itu, shunting portosystemic sangat mengurangi pembersihan hati dari bakteremia, yang akan cenderung melanggengkan bakteremia dan meningkatkan kesempatan untuk menyebabkan infeksi metastasis di tempat yang rentan seperti pengumpulan asites. (Doklešćić et al., 2014)

Manifestasi utama peritonitis adalah nyeri perut akut, nyeri perut yang diperburuk dengan rangsangan pada peritoneum peritoneum misalnya. batuk (batuk paksa dapat digunakan sebagai tes), meregangkan pinggul, atau memunculkan tanda Blumberg (nyeri pada akar terikat, yang berarti bahwa menekan bagian

belakang perut menimbulkan rasa sakit yang lebih sedikit daripada melepaskan tangan secara tiba-tiba, yang akan memperburuk rasa sakit. (Mustafa et al., 2015)

Adanya tanda-tanda ini pada pasien kadang-kadang disebut sebagai peritonisme. Lokalisasi manifestasi ini tergantung pada apakah peritonitis terlokalisasi (misalnya Apendisitis atau divertikulitis sebelum perforasi), atau digeneralisasikan ke seluruh perut. Dalam kedua kasus, nyeri biasanya dimulai sebagai nyeri perut umum (dengan keterlibatan intervensi lapisan peritoneal visceral yang tidak terlokalisasi dengan baik), dan dapat menjadi terlokalisasi kemudian (dengan keterlibatan lapisan peritoneal parietal yang dipersarafi secara somatik). Peritonitis adalah contoh dari akut perut. (Mustafa et al., 2015)

Peritonitis primer adalah penyakit demam akut yang sering disalahartikan sebagai usus buntu pada anak-anak. Demam, nyeri perut, mual dan muntah, dan diare biasanya muncul dengan nyeri perut difus dan nyeri tekan rebound dan bising usus menjadi hipoaktif atau tidak ada. Pada pasien sirosis dengan peritonitis primer, terdapat asites yang sudah ada sebelumnya. Pada beberapa pasien, manifestasi klinisnya khas. Perjalanan onset mungkin berbahaya dan temuan iritasi peritoneum mungkin tidak ada di perut yang membuncit dengan asites. Demam (suhu > 37. °C [ $> 100$  °F]) adalah gejala yang paling umum, terjadi pada 50% sampai 80% kasus dan dapat muncul tanpa tanda atau gejala perut, atau prosesnya mungkin tidak ada secara klinis. Peritonitis primer pada pasien sirosis umumnya dikaitkan dengan gambaran lain dari penyakit hati stadium akhir (sindrom hepatorenal, ensefalopati progresif, dan perdarahan varises). (Mustafa et al., 2015)

Peritonitis primer selalu harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding dekompensasi penyakit hati kronis yang sebelumnya stabil. Penting untuk

mengenali peritonitis bakterial spontan di awal perjalanan infeksi karena sering kali ada kesempatan yang sangat pendek untuk melakukan intervensi untuk memastikan hasil yang baik. Jika kesempatan penyembuhan terlewatkan, maka hamper selealu diikuti dengan kegagalan multi organ dengan cepat. Kesembuhan tidak mungkin terjadi pada pasien yang mengalami syok sebelum pemberian antibiotik empiris. Satu laporan memperkirakan bahwa kelangsungan hidup menurun sekitar 8% untuk setiap jam penundaan dalam memulai antibiotik pada pasien dengan syok septik. (Mustafa et al., 2015)

Terjadinya infeksi intra-abdominal merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas. Diagnosis klinis dini, kontrol sumber yang memadai untuk menghentikan kontaminasi yang sedang berlangsung, terapi antimikroba yang sesuai yang ditentukan oleh pasien dan faktor risiko infeksi, dan resusitasi yang cepat pada pasien yang sakit kritis adalah landasan dalam pengelolaan infeksi intra-abdominal. Namun, beberapa kontroversi kritis dapat diperdebatkan dalam penatalaksanaan pasien ini. Penerapan prinsip manajemen pada setiap pasien sangat penting untuk mengoptimalkan hasil terutama untuk Tindakan operasi.(Sartelli et al., 2017)

Pasien yang menjalani laparotomi karena berbagai alasan memiliki risiko 90% mengalami perlekatan intraperitoneal, dan kejadian masuk kembali yang terkait langsung dengan adhesi bervariasi dari 5% hingga 20%.(Schnrigger et al., 2011) Adhesi intra-abdominal merupakan masalah klinis dan bedah yang signifikan yang dapat menyebabkan komplikasi seperti nyeri dan oklusi usus atau suboklusi. Adhesi ini membuat frustrasi dan berpotensi fatal, yang merupakan komplikasi utama pasca operasi dalam operasi perut. Diperkirakan bahwa 32%

kasus yang menjalani laparotomi akan menunjukkan gejala klinis akibat perlengketan, tetapi prevalensi sebenarnya tidak diketahui karena sebagian besar hewan dengan kolik berulang pasca operasi dirawat secara medis atau dikirim ke eutanasia tanpa nekropsi. Adhesi adalah struktur dinamis yang sangat seluler, vaskularisasi, yang dipengaruhi oleh mekanisme pensinyalan yang kompleks. Hasil klinis terbaik telah diperoleh dari penggunaan teknik bedah traumatis minimal, agen antiinflamasi, antimikroba, antikoagulan, dan pemisahan mekanis permukaan serosa dengan larutan intraperitoneal kental atau penghalang fisik.(Alonso et al., 2014)

Pembentukan adhesi setelah operasi perut dan panggul tetap sangat umum dan merupakan sumber morbiditas yang cukup besar. Pembentukan adhesi terjadi setelah prosedur apa pun, termasuk kolesistektomi, gastrektomi, apendektomi, histerektomi, kolektomi, reseksi abdominoperineal, dan operasi vaskular perut. Insiden perlekatan intraperitoneal berkisar 67-93% setelah operasi perut bedah umum dan hingga 97% setelah prosedur panggul ginekologi terbuka. Dalam studi klinis dan otopsi pasien yang pernah menjalani laparotomi sebelumnya, kejadian adhesi intra-abdominal adalah 70-90%.(Liakakos et al., 2001)

Adhesi dapat diklasifikasikan sebagai kongenital atau didapat. Adhesi bawaan hadir sejak lahir sebagai anomali embriologis dalam perkembangan rongga peritoneum (pita vitellointestinal, adhesi terlihat di kantung kecil). Adhesi yang didapat dibagi lagi menjadi inflamasi atau pascaoperasi. Adhesi inflamasi muncul setelah proses inflamasi intra-abdominal, seperti apendisitis, kolesistitis akut, divertikulitis akut, penyakit radang panggul, dan penggunaan alat kontrasepsi intrauterin sebelumnya. Proporsi sebenarnya dari masing-masing jenis ini tidak

diketahui, tetapi telah dilaporkan bahwa sebagian besar adhesi adalah pascaoperasi. (Liakakos et al., 2001)

Adhesi pascabedah adalah konsekuensi yang dihasilkan ketika permukaan jaringan yang terluka, setelah insisi, kauterisasi, penjahitan, atau cara trauma lainnya, bergabung bersama untuk membentuk jaringan parut. Baru-baru ini, ditemukan bahwa semua pasien yang telah menjalani setidaknya satu operasi perut sebelumnya mengembangkan satu hingga lebih dari sepuluh perlengketan. Faktor-faktor yang terkait dengan pembentukan adhesi pasca bedah termasuk trauma, cedera termal, infeksi, iskemia, dan benda asing. Beberapa faktor lainnya, termasuk penjahitan ketat, di mana ketegangan di dalam peritoneum yang dijahit menghasilkan iskemia, lecet, paparan benda asing seperti bedak dan bubuk dari sarung tangan, serat dari kantong perut, atau serat dari barang kertas sekali pakai, jahitan reaktif, isi usus, panas berlebih oleh lampu, atau cairan irigasi, dapat berkontribusi pada pembentukan adhesi pasca operasi. Adhesi semacam itu sering mengandung banyak granuloma benda asing. Ini menunjukkan hubungan antara bahan asing, granuloma benda asing, dan pembentukan adhesi. Pemeriksaan mikroskopis dari perlengketan menunjukkan sebagian besar baik jahitan maupun granuloma pati. Granuloma akibat jahitan sering ditemukan pada pasien yang baru saja menjalani operasi. (Liakakos et al., 2001)

Kebutuhan untuk mengurangi perkembangan adhesi pasca operasi sampai dengan saat ini masih dilaporkan tinggi. Lebih dari 440.000 intervensi pelekatan perut dan panggul untuk pengangkatan dilakukan setiap tahun di Amerika Serikat, menciptakan sejumlah risiko terhadap kesehatan pasien dengan biaya \$ 1,2 miliar / tahun. Kecenderungan untuk membentuk adhesi tampaknya tergantung pada pasien.

Beberapa faktor individu, seperti status gizi, penyakit seperti diabetes, dan adanya proses infeksi bersamaan yang mengubah fungsi leukosit dan fibroblast akan mempengaruhi pembentukan adhesi. (Rocca et al., 2016)

Banyak yang percaya bahwa titik kritis dalam pembentukan adhesi adalah keseimbangan lokal antara produksi fibrin dan fibrinolisis. Kejadian yang memicu trauma pembedahan atau peradangan pada peritoneum menghasilkan permukaan yang gundul, kerusakan submesotelial dan cedera pada pembuluh darah sehingga menimbulkan respons inflamasi. Ada aktivasi simultan dari kaskade koagulasi dan deposisi fibrin di lokasi, yang aditif dengan perdarahan apapun. (Maciver et al., 2011)

Mediator seperti histamin dan PGE2 menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah di area trauma, dan eksudat serosanguin yang kaya akan sel-sel inflamasi mengalir keluar. Eksudat juga mengandung substrat seperti fibronektin, asam hialuronat, berbagai glikosaminoglikan (GAG), dan proteoglikan (PG).(Maciver et al., 2011)

Fibrinogen yang tidak aktif berubah menjadi gel matriks fibrin lengket, yang dapat berkembang di antara dua struktur yang tidak berhubungan. Dalam kondisi normal, sebagian besar koneksi fibrinous terlarut dalam beberapa hari oleh protease sistem fibrinolitik yang dilepaskan secara lokal. Diteorikan bahwa jika tetap ada, serat dapat berkembang biak dalam matriks substrat, dan membentuk koneksi yang lebih permanen. Urutan fibrinolitik fisiologis biasanya dimulai oleh plasmin. Plasmin adalah protease serin aktif penuh yang terbuat dari plasminogen oleh aksi aktivator plasminogen (PAs). Satu PA khususnya, aktivator plasminogen jaringan (tPA), bertanggung jawab untuk memproduksi 95% plasmin yang dihasilkan

sebagai respons terhadap cedera peritoneal. Setelah operasi, tikus knockout tPA lebih rentan terhadap adhesi. Dalam keadaan patologis, inhibitor aktivator plasminogen (PAIs) mengganggu aksi PA dan produksi plasmin, yang pada akhirnya menyebabkan kemampuan yang berubah untuk mendegradasi produk pecahan fibrin (fibrinolisis). (Maciver et al., 2011)

Faktor pertumbuhan fibroblast atau Fibroblast growth factors (FGFs) merupakan suatu senyawa faktor pertumbuhan polipeptida yang ditemukan pada organisme mulai dari nematoda hingga manusia. Pada vertebrata, 22 anggota famili FGF memiliki massa molekul dari 17 hingga 34 kDa dan memiliki 13-71% identitas asam amino. Di antara spesies vertebrata, FGF sangat terkonservasi baik dalam struktur gen maupun urutan asam amino. FGF memiliki afinitas tinggi untuk proteoglikan heparan sulfat dan membutuhkan heparan sulfat untuk mengaktifkan salah satu dari empat reseptor FGF permukaan sel. Selama perkembangan embrio, FGF memiliki peran yang beragam dalam mengatur proliferasi, migrasi dan diferensiasi sel. Pada organisme dewasa, FGF merupakan faktor dan fungsi homeostatis dalam perbaikan jaringan dan respons terhadap cedera. Ketika diekspresikan secara tidak tepat, beberapa FGF dapat berkontribusi pada patogenesis kanker. Bagian dari keluarga FGF, diekspresikan dalam jaringan dewasa, penting untuk transduksi sinyal neuron di sistem saraf pusat dan perifer. (Ornitz & Itoh, 2001)

Faktor pertumbuhan serat dasar (bFGF atau FGF-2) adalah anggota dari faktor pertumbuhan serat (FGF) yang mengatur berbagai fungsi biologis termasuk proliferasi, morfogenesis, dan penekanan apoptosis selama perkembangan melalui sistem transduksi sinyal kompleks. bFGF sangat diekspresikan dalam sistem saraf,

di mana ia memiliki banyak peran, dan sebelumnya telah terbukti mendukung kelangsungan hidup dan pertumbuhan neuron berbudaya dan sel induk saraf. Beberapa faktor pertumbuhan telah menunjukkan efek perlindungan saraf dan pemulihan yang lebih baik pada SCI; khususnya, infus transien bFGF atau terapi transgen dapat meningkatkan regenerasi akson dan pemulihan fungsional. Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan hubungan yang pasti antara sinyal FGF dan autophagy melalui interaksi rapamycin target mamalia (mTOR), yang diatur secara positif oleh jalur pensinyalan PI3K / Akt. Namun, mekanisme molekuler pengobatan bFGF dalam pemulihan di SCI belum sepenuhnya ditentukan. Secara khusus, hubungan antara autophagy dan ubiquitination dan efek terapeutik dari bFGF belum pernah diteliti sebelumnya. (Li, 2018)

FGF meningkatkan proliferasi dan aktivasi fibroblas dengan menstimulasi akumulasi kolagen serta menstimulasi pembelahan sel endotel. Dengan demikian, FGF merangsang angiogenesis, yang memiliki fungsi penting dalam proses perbaikan sel. FGFs terdiri dari kelompok mitogen polipeptida yang terkait secara struktural, yang mencakup 23 anggota yang berbeda. Selain asam yang ditemukan sebelumnya FGF (aFGF, FGF-1) dan FGF basa (bFGF, FGF-2), famili ini juga termasuk int-2 (FGF-3). produk proto-onkogen (FGF-4), FGF-5, dan FGF-6, serta faktor pertumbuhan keratinosit (KGF, FGF-7), faktor pertumbuhan yang diinduksi androgen (AIGF, FGF-8), GAF (FGF- 9), dan FGF-10, antara lain. FGF adalah famili yang menghadirkan beberapa bentuk, dua di antaranya menonjol dalam proses pensinyalan sel yang berkorelasi dengan penuaan: faktor pertumbuhan asam fibroblastik (FGFa) dan faktor pertumbuhan fibroblastik dasar (FGFb), yang mempengaruhi perekrutan, aktivasi, mitogenesis, migrasi, dan diferensiasi berbagai

jenis sel. FGFa dan FGFb disekresikan oleh beberapa tipe sel, seperti sel mast, sel endotel, makrofag, dan fibroblas.(De Araújo et al., 2019)

Dalam kondisi peritonitis, peran FGF dapat terlibat pada perbaikan sel-sel lemak, otot dan pembuluh darah. Di pembuluh darah, FGF berperan dalam proses Angiogenesis. Sistem pembawa yang paling umum digunakan untuk FGF adalah polimer alami termasuk gelatin, yang dapat disiapkan untuk memiliki status muatan yang berbeda (negatif untuk gelatin asam dan positif untuk gelatin basa). Ketika kompleks itu ditanamkan secara subkutan ke tikus, neovaskularisasi yang paling signifikan diinduksi dalam gelatin asam FGF yang digabungkan dengan kadar air rendah. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh efek FGF2 yang dilepaskan, yang dimanipulasi untuk dipertahankan dan dikendalikan dari hidrogel gelatin. Pelepasan FGF2 yang berkelanjutan dan stimulasi pertumbuhan sel endotel vena umbilikal manusia (HUVEC) dilaporkan menggunakan matriks kolagen heparin, di mana heparin pertama kali diimobilisasi menjadi kolagen, dan FGF2 kemudian diikat ke kolagen heparin karena FGF2 memiliki heparin-binding domain. (Yun et al., 2010)

Pada sel otot, FGF terlibat dalam regenerasi otot. FGF6 menjadi perhatian khusus karena merupakan otot spesifik dan sangat diatur selama regenerasi otot. FGF2 didemonstrasikan untuk mempromosikan perekrutan sel satelit otot rangka menggunakan model kultur serat tunggal. Doukas dkk. menggunakan sistem pengiriman gen yang mengkode FGF2 dan FGF6 untuk perbaikan otot rangka. Secara khusus, vektor plasmid dan adenovirus diimobilisasi dalam campuran kolagen-gelatin yang kemudian dikirim ke luka di otot. Mereka menemukan respon angiogenik otot awal dan arteriogenesis berikutnya, dan perbaikan otot juga sangat

meningkat yang menunjukkan regenerasi myotubes dengan ekspresi penanda yang spesifik. (Yun et al., 2010)

Peran FGF2 dalam regenerasi adiposa sangat erat kaitannya dengan angiogenesis. Kawaguchi dkk. melaporkan induksi adipogenesis de novo pada subkutis tikus sebagai respons terhadap injeksi campuran FGF2-Matrigel, yang terkait dengan pembentukan vaskular. Selain itu, matriks matrigel yang mengandung mikrosfer gelatin yang digabungkan dengan FGF2 digunakan untuk pelepasan terkontrol dari FGF2 dan induksi adipogenesis. Pada 6 minggu setelah implantasi subkutan pada tikus, kelompok yang memasukkan FGF2 menunjukkan pembentukan jaringan adiposa yang jauh lebih tinggi disertai dengan angiogenesis bila dibandingkan dengan yang diobati dengan FGF2 bebas.(Yun et al., 2010).

Sementara penelitian di Indonesia mengenai *basic fibroblast growth factor* masih jarang, terutama yang berhubungan dengan peritonitis, Namun yang peneliti temukan adalah penelitian yang dilakukan oleh membandingkan hubungan ekspresi fibroblast growth factor 2 dengan grade histopatologi hemangioma(Anna Maria, 2019)

Dengan penelitian yang luas tentang basic fibroblast growth factor dimana terdapat peran dari basic fibroblast growth factor dan vascular endothelial growth factor pada terjadinya keadaan adhesi. Berdasarkan hal tersebut peneliti tertarik dalam melakukan studi lebih lanjut tentang hubungan *basic fibroblast growth factor* dengan kejadian adhesi peritoneal khususnya pada keadaan peritonitis.

## **1.2 Rumusan masalah**

Apakah terdapat hubungan antara kadar *basic Fibroblast Growth Factor* dengan derajat adhesi pada percobaan peritonitis tikus wistar

## **1.3 Tujuan penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui adanya hubungan antara kadar profil *basic fibroblast growth factor* dengan derajat adhesi pada percobaan peritonitis tikus wistar

### **1.3.2 Tujuan khusus**

- 1) Untuk mengetahui kadar *basic fibroblast growth factor* pada hari 1, 7 dan 14 perawatan model tikus wistar peritonitis
- 2) Mengetahui derajat adhesi intraabdominal yang terjadi pada percobaan peritonitis tikus wistar

## **1.4 Manfaat penulisan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

### **1. Manfaat praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran bagi pembaca mengenai profil *basic fibroblast growth factor* pada hari 1, 7 dan 14 perawatan model peritonitis terkait kejadian adhesi yang terjadi menggunakan objek tikus wistar

### **2. Manfaat teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi peneliti untuk melakukan pengembangan penelitian serupa yang menggunakan variable peritonitis, adhesi peritoneal dan marker *basic fibroblast growth factor*.

### 3. Manfaat klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi klinis bagi para tenaga medis (dokter) dalam menilai perkembangan derajat penyakit atau mengevaluasi efektivitas penatalaksanaan kasus adhesi peritoneal pada pasien khususnya penderita penyakit peritonitis.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Peritonitis**

##### **2.1.1 Definisi**

Peritonitis adalah inflamasi dari peritoneum (lapisan serosa yang menutupi rongga abdomen dan organ-organ abdomen di dalamnya). Peritonitis merupakan inflamasi peritoneum dalam rongga abdomen yang dapat terjadi baik karena faktor pathogen, seperti kontaminasi mikroorganisme dalam rongga peritoneum dan non-patogen (bahan kimiawi). Suatu bentuk penyakit akut, dan merupakan kasus bedah darurat. Dapat terjadi secara lokal maupun umum, melalui proses infeksi akibat perforasi usus, misalnya pada ruptur appendiks atau divertikulum kolon, maupun non infeksi, misalnya akibat keluarnya asam lambung pada perforasi gaster, keluarnya asam empedu pada perforasi kandung empedu. Pada wanita peritonitis sering disebabkan oleh infeksi tuba falopi atau ruptur ovarium. (Ilyas et al., 2019; Warsinggih, 2017)

Infeksi intra-abdominal dideskripsikan sebagai respon inflamasi peritoneum terhadap mikroorganisme dan diklasifikasikan berdasarkan luasnya infeksi menjadi *uncomplicated* dan *complicated*. Infeksi intra-abdominal yang *uncomplicated* meliputi inflamasi intramural dari saluran gastrointestinal tanpa adanya gangguan anatomi. Terapinya mudah, namun jika terapinya terlambat atau tidak adekuat, maka infeksi dapat berkembang menjadi infeksi intra-abdominal yang *complicated*. Infeksi intra-abdominal yang *complicated* merupakan infeksi yang meluas dari organ sumber ke dalam rongga peritoneum dan menyebabkan inflamasi peritoneum, serta berhubungan dengan peritonitis lokal dan difus. Peritonitis lokal sering bermanifestasi sebagai abses

dengan jaringan debris, bakteri, neutrofil, makrofag, dan cairan eksudat yang terkandung dalam kapsul fibrosa. Sedangkan peritonis difus ini merupakan peritonitis yang dikategorikan sebagai peritonitis primer, sekunder, dan tersier.(Tochie et al., 2020; Warsinggih, 2017)

### **2.1.2 Anatomi**

Peritoneum adalah lapisan serosa yang paling besar dan paling kompleks yang terdapat dalam tubuh. (Warsinggih, 2017)Membran serosa tersebut membentuk suatu kantung tertutup (coelom) dengan batas-batas:

- Anterior dan lateral : permukaan bagian dalam dinding abdomen
- Posterior : retroperitoneum
- Inferior : struktur ekstraperitoneal di pelvis
- Superior : bagian bawah dari diafragma

Peritoneum dibagi atas :

- peritoneum parietal
- peritoneum viseral
- peritoneum penghubung yaitu mesenterium, mesogastrin, mesocolon, mesosigmoidem, dan mesosalphinx.
- peritoneum bebas yaitu omentum

Lapisan parietal dari peritoneum membungkus organ-organ viscera membentuk peritoneum visera, dengan demikian menciptakan suatu potensi ruang diantara kedua lapisan yang disebut rongga peritoneal. Normalnya jumlah cairan peritoneal kurang dari 50 ml. Cairan peritoneal terdiri atas plasma ultrafiltrasi dengan elektrolit serta mempunyai kadar protein kurang dari 30 g/L, juga mempunyai sejumlah kecil sel mesotelial deskuamasi dan bermacam sel imun.(Warsinggih, 2017)

### 2.1.3 Klasifikasi dan Etiologi

Peritonitis berarti suatu respon inflamasi dari peritoneum dalam rongga abdomen dalam hal aktivasi kaskade mediator lokal dengan stimulus yang berbeda. (Mabewa et al., 2015; Tochie et al., 2020) Kelainan dari peritoneum dapat disebabkan oleh bermacam hal, antara lain:

1. Perdarahan, misalnya pada ruptur lien, ruptur hepatoma, kehamilan ektopik terganggu
2. Asites, yaitu adanya timbunan cairan dalam rongga peritoneal sebab obstruksi vena porta pada sirosis hati, malignitas.
3. Adhesi, yaitu adanya perlekatan yang dapat disebabkan oleh corpus alienum, misalnya kain kassa yang tertinggal saat operasi, perforasi, radang, trauma
4. Radang, yaitu pada peritonitis

Peritonitis diklasifikasikan menjadi:

- Menurut agen
  1. Peritonitis kimia, misalnya peritonitis yang disebabkan karena asam lambung, cairan empedu, cairan pankreas yang masuk ke rongga abdomen akibat perforasi. (Warsinggih, 2017)
  2. Peritonitis septik, merupakan peritonitis yang disebabkan kuman. Misalnya karena ada perforasi usus, sehingga kuman-kuman usus dapat sampai ke peritonium dan menimbulkan peradangan. (R. Sjamsuhidajat, Wim de Jong. 2004)

- Menurut sumber kuman

#### 1. Peritonitis primer

Merupakan peritonitis yang infeksi kumannya berasal dari penyebaran secara hematogen. Sering disebut juga sebagai Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP). Peritonitis ini bentuk yang paling sering ditemukan dan disebabkan oleh perforasi atau nekrose (infeksi transmural) dari kelainan organ visera dengan inokulasi bakterial pada rongga peritoneum. (R. Sjamsuhidajat, Wim de Jong. 2004; Fauci et al, 2008) Kasus SBP disebabkan oleh infeksi monobakterial terutama oleh bakteri gram negatif ( E.coli, klebsiella pneumonia, pseudomonas, proteus) , bakteri gram positif ( streptococcus pneumonia, staphylococcus). Peritonitis primer dibedakan menjadi: \*Spesifik Peritonitis yang disebabkan infeksi kuman yang spesifik, misalnya kuman tuberkulosa. \* Non- spesifik Peritonitis yang disebabkan infeksi kuman yang non spesifik, misalnya kuman penyebab pneumonia yang tidak spesifik. Peritonitis primer juga dapat disebabkan oleh karena penggunaan kateter peritoneum, seperti pada kateter dialisis peritoneum.(Van Biesen & Brown, 2017)

#### 2. Peritonitis sekunder

Peritonitis sekunder disebabkan oleh penyakit pada organ abdomen, trauma pada abdomen, dan operasi intra-abdominal sebelumnya. Penyakit pada organ abdomen, contohnya inflamasi usus (appendicitis dan divertikulitis), strangulasi obstruksi (volvulus dengan strangulasi, closed-loop adhesive obstruction), perforasi (gaster, neoplasma (karsinoma kolon), duodenum), dan vascular (ischemic colitis). Trauma pada abdomen dapat

berupa trauma tajam, tumpul, atau iatrogenik. Peritonitis sekunder akibat komplikasi operasi, contohnya kebocoran anastomosis usus. (Van Biesen & Brown, 2017; Warsinggih, 2017)

Peritonitis ini bisa disebabkan oleh beberapa penyebab utama, diantaranya adalah:

- Invasi bakteri oleh adanya kebocoran traktus gastrointestinal atau traktus genitourinarius ke dalam rongga abdomen, misalnya pada : perforasi appendiks, perforasi gaster, perforasi kolon oleh divertikulitis, volvulus, kanker, strangulasi usus, dan luka tusuk.
- Iritasi peritoneum akibat bocornya enzim pankreas ke peritoneum saat terjadi pankreatitis, atau keluarnya asam empedu akibat trauma pada traktus biliaris.
- Benda asing, misalnya peritoneal dialisis catheters

Terapi dilakukan dengan pembedahan untuk menghilangkan penyebab infeksi (usus, appendiks, abses), antibiotik, analgetik untuk menghilangkan rasa nyeri, dan cairan intravena untuk mengganti kehilangan cairan. (R. Sjamsuhidajat, Wim de Jong. 2004; Fauci et al, 2008) Mengetahui sumber infeksi dapat melalui cara operatif maupun non operatif

- Secara non operatif dilakukan drainase abses percutaneus, hal ini dapat digunakan dengan efektif sebagai terapi, bila suatu abses dapat dikeringkan tanpa disertai kelainan dari organ visera akibat infeksi intra-abdomen
- Cara operatif dilakukan bila ada abses disertai dengan kelainan dari organ visera akibat infeksi intra abdomen Komplikasi yang dapat terjadi pada peritonitis sekunder antara lain adalah syok septik, abses, perlengketan intraperitoneal.

### 3. Peritonitis tersier

Peritonitis tersier timbul akibat gagalnya terapi peritonitis atau karena imunitas pasien yang tidak adekuat. Gangguan sistem imun yang signifikan pada pasien dengan peritonitis tersier menyebabkan mikroorganisme dengan patogenik yang rendah untuk proliferasi dan menyebabkan penyakit ini. Biasanya terjadi pada pasien dengan *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD), dan pada pasien immunokompromise. Organisme penyebab biasanya organisme yang hidup di kulit, yaitu coagulase negative Staphylococcus, S.Aureus, gram negative bacili, dan candida, mycobacteri dan fungus. Gambarannya adalah dengan ditemukannya cairan keruh pada dialisis. Biasanya terjadi abses, phlegmon, dengan atau tanpa fistula. Pengobatan diberikan dengan antibiotika IV atau ke dalam peritoneum, yang pemberiannya ditentukan berdasarkan tipe kuman yang didapat pada tes laboratorium. Komplikasi yang dapat terjadi diantaranya adalah peritonitis berulang, abses intraabdominal. Bila terjadi peritonitis tersier ini sebaiknya kateter dialisis dilepaskan. (Disease, 2018; Tochie et al., 2020)

#### **2.1.4 Patofisiologi**

Peritonitis merupakan komplikasi akibat penyebaran infeksi dari organ-organ abdomen, ruptur saluran cerna, atau luka tembus abdomen. Reaksi awal peritoneum terhadap invasi oleh bakteri adalah keluarnya eksudat fibrinosa, kantong-kantong nanah (abses) terbentuk diantara perlekatan fibrinosa yang membatasi infeksi. Perlekatan biasanya menghilang bila infeksi menghilang, tetapi dapat menetap sehingga menimbulkan obstruksi usus. (Ilyas et al., 2019; Warsinggih, 2017)

Dapat terjadi secara terlokalisasi, difus, atau generalisata. Pada peritonitis lokal dapat terjadi karena adanya daya tahan tubuh yang kuat serta mekanisme pertahanan tubuh dengan melokalisasi sumber peritonitis dengan omentum dan usus. Pada peritonitis yang tidak terlokalisasi dapat terjadi peritonitis difus, kemudian menjadi peritonitis generalisata dan terjadi perlengketan organ-organ intra abdominal dan lapisan peritoneum viseral dan parietal. Timbulnya perlengketan ini menyebabkan aktivitas peristaltik berkurang sampai timbul ileus paralitik. Cairan dan elektrolit hilang ke dalam usus mengakibatkan dehidrasi, syok, gangguan sirkulasi dan oliguria. Pada keadaan lanjut dapat terjadi sepsis, akibat bakteri masuk ke dalam pembuluh darah. (R. Sjamsuhidajat, Wim de Jong. 2004; Fauci et al, 2008)

### **2.1.5 Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis dapat dibagi menjadi (1) tanda abdomen yang berasal dari awal peradangan dan (2) manifestasi dari infeksi sistemik. Penemuan lokal meliputi nyeri abdomen, nyeri tekan, kekakuan dari dinding abdomen, distensi, adanya udara bebas pada cavum peritoneum dan menurunnya bising usus yang merupakan tanda iritasi dari peritoneum parietalis dan menyebabkan ileus. Penemuan sistemik meliputi demam, menggigil, takikardi, berkeringat, takipneu, gelisah, dehidrasi, oliguria, disorientasi dan pada akhirnya dapat menjadi syok. (Girgin et al., 2016; Mabewa et al., 2015)

## **2.2 Adhesi Peritoneal**

### **2.2.1 Definisi**

Adhesi peritoneal adalah ikatan patologis yang biasanya terbentuk antara omentum, usus kecil dan besar, dinding perut, dan organ intraabdomen lainnya. Ikatan ini bisa berupa lapisan tipis jaringan ikat, jembatan fibrosa tebal yang berisi pembuluh

darah dan jaringan saraf, atau adhesi langsung antara dua permukaan organ.(Beyene et al., 2015; Huang et al., 2012)

### **2.2.2 Klasifikasi dan Etiologi**

Menurut etiologinya, adhesi peritoneal dapat diklasifikasikan sebagai bawaan atau didapat. Adhesi kongenital ada sejak lahir karena abnormalitas pembentukan peritoneum secara embriologis, biasanya jarang mengakibatkan terjadinya obstruksi intestinal, kecuali pada kasus malrotasi. Adhesi yang didapat terjadi sebagai akibat respon terhadap trauma peritoneum, dibedakan menjadi adhesi pasca inflamasi dan adhesi pasca bedah (paling sering terjadi) yang disebabkan oleh iskemia, paparan infeksi atau isi usus, gesekan, pengeringan, panas, cahaya, kauter elektrik, penjahitan, dan bubuk dari sarung tangan. Di antara pembentukan adhesi pasca operasi, tiga proses dapat dibedakan: pembentukan adhesi (adhesi terbentuk di tempat operasi); pembentukan adhesi de novo (adhesi terbentuk di tempat non-operasi); dan reformasi adhesi (adhesi terbentuk setelah lisis dari adhesi sebelumnya). Diamond et al telah membedakan tipe 1 dan tipe 2 dari adhesi peritoneal pasca operasi. Tipe 1 atau pembentukan adhesi de novo menyangkut adhesi yang terbentuk di lokasi yang tidak memiliki perekatan sebelumnya, termasuk tipe 1A (tidak ada prosedur operasi sebelumnya di lokasi adhesi) dan tipe 1B (prosedur operasi sebelumnya di lokasi adhesi). Tipe 2 melibatkan reformasi adhesi, dengan dua subtipe terpisah: tipe 2A (tidak ada prosedur operasi di lokasi adhesi selain adhesiolisis) dan tipe 2B (prosedur operasi lain di lokasi adhesi selain adhesiolisis).(Arung et al., 2011; Beyene et al., 2015; Mabewa et al., 2015)

Pada tahun 1990, Zhulke et al. mengusulkan klasifikasi adhesi berdasarkan tampilan makroskopisnya, yang sejak itu telah digunakan secara khusus untuk tujuan eksperimental. Klasifikasi yang berbeda ini tidak berdampak pada masalah yang mendasari perlekatan pasca operasi / pasca inflamasi, yang bisa sangat dramatis. Selain itu, sistem klasifikasi ini tidak menghasilkan sistem penghitungan dan definisi yang tegas. Setiap ahli bedah menentukan adhesi secara individual bergantung pada pengalaman dan kemampuan ahli bedah itu sendiri. Saat ini, tidak mungkin untuk membakukan adhesi secara analitik, bahkan jika kasus seperti itu adalah fokus utama ahli bedah. Prevalensi perlengketan setelah prosedur abdomen mayor telah dievaluasi menjadi 63% -97%. (Beyene et al., 2015; Coccolini et al., 2013)

Tergantung dari lokasi dan strukturnya, adhesi bisa tidak memberikan gejala sama sekali, atau menyebabkan komplikasi patologis serius seperti nyeri kronis di abdomen maupun pelvis, infertilitas pada wanita, bahkan obstruksi intestinal yang mengancam jiwa dengan angka mortalitas 4,3 – 13 %.(Beyene et al., 2015)

### **2.2.3 Patogenesis**

Peritoneum berperan untuk memperkecil gesekan antara organ dalam abdomen, sehingga memungkinkan untuk bergerak bebas. Dengan luas yang setara dengan luas kulit, organ ini merupakan membran serosa terluas pada manusia. Lapisan membrana serosa dari rongga peritoneal, pleural, dan perikardial, secara embryologis memiliki asal yang sama, dibagi menjadi dua bagian secara histologis yaitu jaringan ikat atau submesothel dan mesothel. Lapisan submesothel terdiri dari extracellular matrix (ECM) yang tersusun dari beberapa tipe kolagen, glikoprotein, glikosaminoglikan dan proteoglikan. Struktur vaskuler dan limfatik ditemukan di lapisan subserosa. Difusi dan resorpsi cairan berlangsung antara stroma mesotelium dan submesotelial. Lapisan

mesothel terdiri dari jaringan mesenkim longgar yang dibatasi oleh membrana basalis. (Arung et al., 2011; Soltany, 2020; Türkoğlu et al., 2015)

Sel-sel mesothelial mensekresi IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ . Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), asam hyaluronat dan prostaglandin juga diproduksi oleh sel-sel ini. Sel-sel mesothelial juga berperan dalam proses fibrinolisis dengan mensekresi tissue plasminogen activator (tPA) dan plasminogen activator inhibitor (PAI). Sel-sel mesothel dan submesothel mengekspresikan protease dan protease inhibitor seperti matriks metalloproteinase (MMP) yang dapat mempengaruhi proses fibrinolisis dan remodeling. Ditemukan juga adanya *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang terlibat dalam proses angiogenesis lokal oleh karena hipoksia. (Beyene et al., 2015; Türkoğlu et al., 2015)

Cairan peritoneum bersirkulasi secara kontinyu dalam rongga abdomen dengan cairan pleura dan sistem vaskuler melalui sistem limfatik. Cairan peritoneum normal mengandung protein plasma, protein aktif seperti sitokin dan khemokin, interleukin (IL), TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , sel-sel makrofag, sel-sel *free floating mesothel*, limfosit, sel polimorfonuklear serta sejumlah besar fibrinogen. Sel-sel mediator pada cairan peritoneum ini berperan aktif dalam proses penyembuhan peritoneum. Penyembuhan pada kerusakan peritoneum berbeda dengan penyembuhan kulit, dimana reepitelisasi kulit akan melalui tahapan proliferasi sel-sel epitel dari tepi menuju ke bagian tengah luka, sebaliknya pada seluruh permukaan peritoneum yang rusak akan terjadi epitelisasi secara simultan, dan tidak tergantung pada besarnya luka, dengan sel mesothel baru yang tumbuh dari pulau-pulau sel mesothel yang kemudian akan berproliferasi membentuk lapisan-lapisan sel, sehingga luka kecil maupun besar pada peritoneum

akan mengalami reepitelisasi dengan waktu yang sama cepatnya. Dibutuhkan waktu 5-7 hari untuk penyembuhan peritoneum parietal dan peritoneum viseral.

Sel-sel mesothel yang berperan dalam penyembuhan dan pembentukan adhesi berasal baik dari tepi luka, maupun secara simultan dari tengah luka yang berasal dari lompatan dan proliferasi sel-sel mesothelium dan fibroblas subperitoneum. Permukaan peritoneum yang sangat mudah rusak dan kecepatan remesothelisasi adalah faktor penting pembentukan adhesi. Cedera atau inflamasi pada peritoneum akan memulai serangkaian reaksi yang diawali dengan pelepasan berbagai mediator kimia pada daerah yang mengalami cedera. Segera setelah peritoneum mengalami cedera, pada lapisan sel mesothel akan mengakibatkan perdarahan dan peningkatan permeabilitas vaskuler disertai keluarnya cairan dari permukaan luka, dan secara simultan terjadi pelepasan berbagai sitokin dan mediator awal inflamasi oleh sel-sel mesothelium peritoneum maupun endotel pembuluh darah yang terluka. Sitokin yang diproduksi adalah sitokin-sitokin pro dan anti-inflamasi, antara lain: IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$ . Akibat produksi sitokin-sitokin tersebut, maka selanjutnya akan menstimulasi proses aktivitas sistem kaskade koagulasi darah dan menekan aktivitas PA. Bersamaan dengan produksi mediator-mediator tersebut, dirangsang pula aktivasi sistem kinin, komplemen, jalur asam arakhidonat (termasuk prostaglandin), pembentukan thrombin, dan konversi fibrinogen menjadi fibrin. Adanya fibrin tersebut akan merangsang pembentukan adhesi melalui peningkatan aktivitas fibroblast yang distimulasi oleh growth factor yaitu PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) dan TGF- $\beta$ . Fibroblast dan juga sel-sel mesothel akan mendeposisi serabut kolagen sehingga terbentuk *fibrinous adhesion*. Oleh karena itu proses ini merupakan fase awal dari proses bioseluler penyembuhan pada peritoneum. (Rocca et al., 2016; Soltany, 2020)

Patogenesis pembentukan adhesi melibatkan tiga proses penting yang disebabkan oleh trauma: (I) penghambatan sistem degradasi matriks fibrinolitik dan ekstraseluler; (II) induksi respon inflamasi yang melibatkan produksi sitokin dan faktor pertumbuhan  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), pengatur utama fibrosis jaringan; dan (III) induksi hipoksia jaringan setelah gangguan pengiriman darah ke sel mesothelial dan fibroblas submesothelial, yang menyebabkan peningkatan ekspresi faktor-1 $\alpha$  yang diinduksi hipoksia dan faktor pertumbuhan endotel vaskular, yang bertanggung jawab untuk pembentukan kolagen dan angiogenesis. (Coccolini et al., 2013; Soltany, 2020)

Namun, telah dikemukakan bahwa sel-sel inflamasi, fibroblas, endotelium dan mesothelium serosa peritoneum, serta faktor-faktor lain, berada dalam interaksi yang kompleks dalam patogenesis pembentukan adhesi. Fibrinolisis yang tidak mencukupi merupakan faktor utama yang diterima secara luas dalam pembentukan adhesi peritoneum, yang pasti terjadi jika fibrinolisis tidak mencukupi. Dua faktor utama yang mengubah plasminogen menjadi plasmin aktif, yaitu plasminogen jaringan dan plasminogen mirip urokina, merupakan aktivator utama dalam sistem fibrinolitik.

Mediator inflamasi juga memainkan peran penting dalam pembentukan adhesi. Faktor-faktor seperti faktor pertumbuhan transformasi dan interleukin menurunkan kapasitas fibrinolitik jaringan dan meningkatkan pembentukan adhesi. Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang baru-baru ini ditemukan diekspresikan oleh sel mast, memiliki banyak efek pada beberapa mekanisme penting dalam pembentukan adhesi. VEGF adalah sitokin angiogenik yang kuat dan telah terbukti berperan dalam respons inflamasi awal, perbaikan luka, dan pengendapan fibrinogen. Beberapa obat seperti bevacizumab yang menghambat aktivitas biologis VEGF manusia telah terbukti mengurangi adhesi perut. (Beyene et al., 2015)

## 2.2.4 Derajat Adhesi

Ada beberapa grading dalam menentukan tingkat keparahan dari adhesi peritoneal yang terjadi diantaranya klasifikasi Mazuji, yang membagi derajat adhesi dalam 5 derajat.

Adhesion grading according to Mazuji classification<sup>27</sup>

<i>Grade</i>	<i>Description of Grade</i>
0	No adhesion
1	Very small, irregular adhesion
2	Easily separable medium intensity adhesion
3	Intense, not easily separable regular adhesion
4	Very intense, not easily separable, homogeneous adhesion

*Tabel 2. 1 Derajat adhesi menurut klasifikasi Mazuji*

Umumnya, adhesi derajat 0 dan 1 tidak memberi implikasi secara klinis, sementara adhesi derajat 3 dan 4 dapat menyebabkan obstruksi intestinal.

## 2.3 Basic Fibroblast Growth Factor

*Fibroblast Growth Factor* (FGF) adalah faktor pertumbuhan representatif yang telah menunjukkan efek potensial pada perbaikan dan regenerasi jaringan. Ini awalnya diidentifikasi sebagai protein yang mampu mendorong proliferasi fibroblast dan sekarang diketahui terdiri dari 22 anggota. FGF menggunakan berbagai fungsi melalui pengikatan dan aktivasi *fibroblast growth factor receptor* (FGFR), dan sinyal utama melalui stimulasi FGFR adalah jalur RAS / MAP kinase. Dengan potensi fungsi biologisnya, FGF telah dimanfaatkan untuk regenerasi jaringan yang rusak, termasuk kulit, pembuluh darah, otot, adiposa, tendon / ligamen, tulang rawan, tulang, gigi, dan saraf.(Belov & Mohammadi, 2013; Kuroyanagi & Kuroyanagi, 2017)

Anggota keluarga FGF meningkatkan proliferasi dan aktivasi fibroblas dengan menstimulasi akumulasi kolagen serta menstimulasi pembelahan sel endotel. Dengan demikian, FGF merangsang angiogenesis, yang memiliki fungsi penting dalam perbaikan sel. FGF terdiri dari kelompok mitogen polipeptida yang terkait secara struktural, yang mencakup 23 anggota yang berbeda. Selain asam yang ditemukan sebelumnya FGF (aFGF, FGF-1) dan *basic* FGF (bFGF, FGF-2), famili ini juga termasuk int-2 (FGF-3), produk proto-onkogen (FGF-4), FGF-5, dan FGF-6, serta faktor pertumbuhan keratinosit (KGF, FGF-7), faktor pertumbuhan yang diinduksi androgen (AIGF, FGF-8), GAF (FGF- 9), dan FGF-10.(Song et al., 2016; Yun et al., 2010)

FGF adalah famili yang menghadirkan beberapa bentuk, dua di antaranya menonjol dalam proses pensinyalan sel yang berkorelasi dengan penuaan: *fibroblastic acid growth factor* (FGFa) dan *basic fibroblast growth factor* (FGFb), yang mempengaruhi perekrutan, aktivasi, mitogenesis, migrasi, dan diferensiasi berbagai jenis sel. FGFa dan FGFb disekresikan oleh beberapa tipe sel, seperti sel mast, sel endotel, makrofag, dan fibroblas. Sebagian besar FGF memiliki spektrum mitogenik yang sangat luas dan melakukan berbagai aktivitas seperti menstimulasi perkembangbiakan berbagai sel mesodermal, ektodermal, dan endodermal serta bertindak sebagai faktor neurotrofik dan angiogenik *in vivo*. Sebuah studi oleh Werner telah menunjukkan bahwa FGFa dan FGFb merangsang asal fibroblas meso-, endo-, dan ektodermal serta proliferasi dan diferensiasi sel melalui aksi mitogenik mereka.(De Araújo et al., 2019; Nawrocka et al., 2017; Wu et al., 2012)

Reseptor FGF adalah transmembran tirosin kinase dengan dua atau tiga domain mirip imunoglobulin dan daerah yang sangat asam di bagian ekstraseluler. FGF berikatan dengan reseptor tirosin kinase yang menyebabkan dimerisasi dan memulai kaskade transduksi sinyal intraseluler. Anggota keluarga FGF yang berbeda dapat mengikat empat reseptor FGF yang diketahui berbeda (FGFR1-FGFR4) dengan afinitas yang berbeda, dan dapat bertindak dengan cara yang saling melengkapi, menghasilkan beberapa fenomena biologis seperti perkembangan, diferensiasi, migrasi, kelangsungan hidup, pembelahan sel dan proliferasi, dan penyembuhan luka.(Minh Le et al., 2019; Nawrocka et al., 2017; Yun et al., 2010)

Meskipun fungsi FGF telah dikarakterisasi dengan baik, mekanisme kerjanya masih belum sepenuhnya jelas. Diketahui bahwa ini melibatkan jalur pensinyalan antar dan ekstraseluler yang mungkin terkait dengan jalur RAS-MAP kinase, PI3K -AKT, PLC- $\gamma$ , atau STAT. Oleh karena itu, pensinyalan sel FGF melibatkan interaksi dengan beberapa jalur pensinyalan sel dan mekanisme umpan balik yang kompleks.(Dinh et al., 2015; Zhan et al., 2019)

*Fibroblast growth factor* berperan dalam penyembuhan luka dengan merangsang proliferasi sebagian besar jenis sel utama yang terlibat dalam penyembuhan luka baik in vitro maupun in vivo. Faktor pertumbuhan fibroblast yang berperan dalam penyembuhan luka telah dikaitkan dengan kapasitas dan aktivitas angiogeniknya untuk mendorong pembelahan sel untuk sel jaringan ikat. Model eksperimental telah menunjukkan bahwa penerapan faktor pertumbuhan meningkatkan parameter dalam penyembuhan luka dan mungkin berguna dalam pengobatan pasien dengan kekurangan dalam kemampuan penyembuhan luka.(Belov & Mohammadi, 2013; Kuroyanagi & Kuroyanagi, 2017)

Dalam beberapa tahun terakhir, faktor pertumbuhan fibroblast (FGFs) dan reseptornya (FGFRs) dianggap penting untuk perkembangan embrio dan perbaikan jaringan. Di antara banyak faktor pertumbuhan yang berkontribusi pada proses penyembuhan, regulator positif terpenting dari angiogenesis adalah VEGF-A dan FGF-2 (atau bFGF). VEGF bertindak sebagai mitogen sel endotel, agen kemotaktik dan penginduksi permeabilitas vaskular, menunjukkan efek unik pada beberapa komponen dari kaskade penyembuhan luka, termasuk angiogenesis dan, baru-baru ini, epitelisasi dan deposisi kolagen. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa bFGF dapat mengatur tahap angiogenesis selama tiga hari pertama perbaikan luka, sedangkan VEGF mungkin penting untuk angiogenesis selama pembentukan jaringan granulasi dari hari ke 4 hingga 7. (De Araújo et al., 2019; Nawrocka et al., 2017; Wu et al., 2012)

*Basic fibroblast growth factor* (bFGF) adalah anggota dari keluarga FGF yang diduga dapat meningkatkan pembaruan diri, mempertahankan ketangguhan, dan menekan *human mesenchymal stromal cells* (MSC) *in vitro*. *Basic fibroblast growth factor* (bFGF) adalah mitogen penting yang memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka dengan tidak hanya merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel tetapi juga mendorong neovaskularisasi dan sintesis jaringan ikat. Karena bFGF rekombinan manusia telah tersedia secara komersial di Jepang sejak 2001, pemberian topikal telah terbukti efektif untuk penyembuhan luka dalam perawatan klinis dan baru-baru ini diterapkan secara lebih luas. (Nawrocka et al., 2017; Ramadhani et al., 2016; Wu et al., 2012)

*Basic fibroblast growth factor* (FGF) 2 / FGFb merupakan anggota dari family faktor pertumbuhan fibroblast. Fungsinya dalam penyembuhan luka kulit telah ditandai dengan baik. Fibroblas membentuk lapisan sel kritis yang berpartisipasi dalam produksi

dan pembentukan ulang ECM, dan proliferasi serta migrasi mereka penting untuk pembentukan jaringan granulasi dan perbaikan kulit. FGF2 / bFGF dikenal luas karena kemanjurannya dalam penyembuhan luka, dan karena profil FGF relatif sederhana di jaringan kulit, pohon filogenetik dibuat untuk memahami hubungan antara empat protein FGF.(Song et al., 2016; Zhan et al., 2019)

FGFb (FGF-2) mengurangi dan mencegah garis ekspresi dan kerutan melalui aktivasi sel kulit baru dan menstimulasi proliferasi sel asal mesodermal, ektodermal, dan endodermal, terutama fibroblas dan keratinosit. Semua ini menunjukkan bahwa FGF-2 mungkin penting dalam modulasi proses normal seperti angiogenesis, penyembuhan luka, dan perbaikan jaringan.. Untuk mengembangkan aksinya, FGF-2 berikatan dengan reseptor tirosin kinase berafinitas tinggi, yang aktivasinya mengarah ke autofosforilasi reseptor dan fosforilasi substrat lain, yang dapat merangsang aktivitas seluler seperti proliferasi, motilitas, dan diferensiasi. Kehadiran dan ekspresi FGFb mendorong ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), yang mempercepat angiogenesis dan mempercepat penyembuhan luka.(Nawrocka et al., 2017; Zhan et al., 2019)

#### **2.4 Basic Fibroblast Growth Factor pada Adhesi Peritoneal**

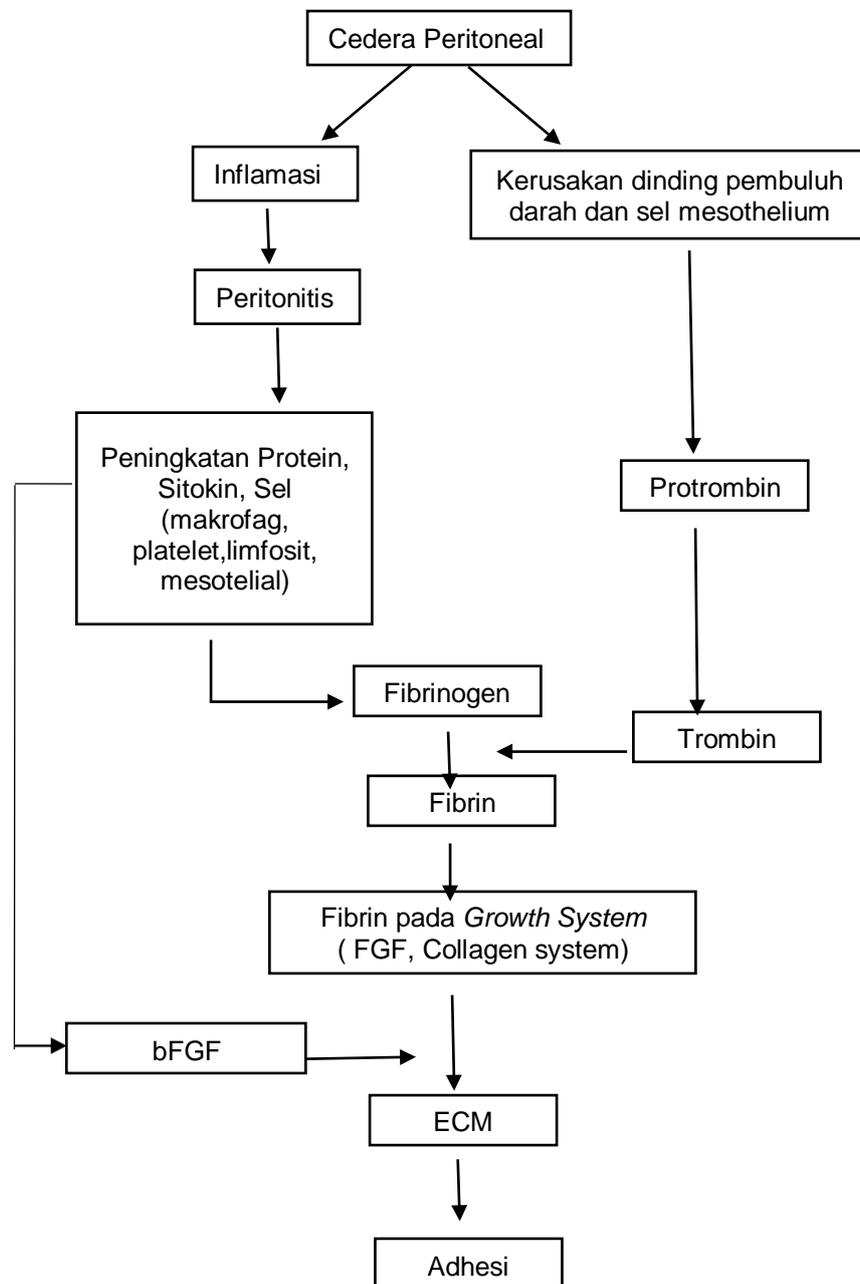
Pada beberapa pasien, jaringan peritoneum memiliki kecenderungan tinggi untuk berkembang menjadi adhesi, kemungkinan karena kemampuan peritoneum yang berkurang untuk menurunkan deposit fibrin. Telah diterima secara luas bahwa kapasitas fibrinolitik awal memainkan peran penting dalam pembentukan adhesi. Dalam beberapa hari pertama setelah cedera peritoneum, fibrinolisis mencegah pembentukan adhesi selama penyembuhan peritoneum. Namun, jika proses fibrinolisis tidak efektif, pembentukan adhesi tidak dapat dihindari. Fibrinolisis dilakukan dengan transisi

plasminogen menjadi plasmin, enzim dengan aktivitas proteolitik yang luas. Pada manusia, telah dibuktikan bahwa aktivasi plasminogen peritoneal menurun selama pembedahan, yang kemudian menyebabkan pembentukan adhesi. Karena VEGF telah terbukti memainkan peran sentral dalam pembentukan adhesi intra-abdominal pasca operasi, antibodi monoklonal anti-VEGF telah disarankan untuk pengobatan antiadhesi. Selain regenerasi peritoneal normal, proses pembentukan adhesi peritoneal pasca operasi dapat dianggap sebagai bagian patologis dari penyembuhan setelah cedera peritoneum, terutama karena operasi perut. Keseimbangan antara deposisi fibrin dan degradasi sangat penting dalam menentukan penyembuhan peritoneal normal atau pembentukan adhesi. Jika fibrin benar-benar terdegradasi, penyembuhan peritoneal normal dapat terjadi. Sebaliknya, fibrin yang terdegradasi secara tidak sempurna dapat berfungsi sebagai perancah pertumbuhan fibroblas dan kapiler untuk membentuk adhesi peritoneal.(Cronauer et al., 1999; Nawrocka et al., 2017; Sandra, 2017; Shurygina et al., 2020; Yung & Chan, 2012)

*Basic fibroblast growth factor* (bFGF, FGF-2) telah dikaitkan dengan angiogenesis tumor dan penyembuhan jaringan. bFGF mengikat reseptor tirosin kinase permukaan sel (FGFR), sebuah interaksi yang dimodulasi oleh adanya heparin-heparan sulfat dan yang meningkatkan stabilitas kompleks FGF-FGFR dan kemanjuran pensinyalannya. Diketahui dengan baik bahwa ekspresi dan sekresi faktor angiogenik termasuk bFGF meningkat di tempat inflamasi kronis. bFGF meningkat dalam serum dan jaringan yang terkena pada pasien dengan artritis reumatoid, penyakit radang usus, atau asma. (Augule et al., 2015; Dinh et al., 2015; Loureiro et al., 2013)

Diperkirakan bahwa penurunan yang signifikan secara statistik pada sel FGF-2-positif, bertanggung jawab untuk terjadinya fibrosis. FGF-2 mengurangi jaringan parut dan mendukung penyembuhan luka, melalui penghambatan diferensiasi miofibroblas. Faktor ini juga menghambat prekursor myofibroblast dan fibroblas jaringan ikat. FGF-2 memiliki afinitas tinggi untuk mengikat FGFR1. Beberapa penelitian telah mengamati korelasi positif yang signifikan secara statistik antara FGF-2 dan FGFR1, namun terdapat jumlah struktur positif FGFR1 yang lebih tinggi secara signifikan yang terlihat pada kelompok adhesi. Penurunan FGF-2 dan temuan FGFR1 yang lebih jelas membuktikan stimulasi reseptor kompensasi dalam menanggapi kurangnya faktor yang sama, dalam kasus adhesi. Sitokin infeksi atau inflamasi telah dilaporkan menyebabkan sintesis bFGF. bFGF diproduksi oleh beberapa tipe sel, termasuk ECs dan fibroblast. bFGF yang dilepaskan dapat disimpan dalam matriks ekstraseluler dengan mengikat proteoglikan heparan sulfat, dan heparinase memiliki peran dalam pelepasan bFGF dari penyimpanan jaringan ikat. bFGF adalah salah satu stimulator angiogenesis yang paling kuat dan bersifat mitogenik dan kemotaktik untuk ECs dan fibroblas. (Junga et al., 2019; Molinas et al., 2006; Oh & Margetts, 2005; Volrats et al., 2015; Zittermann & Issekutz, 2006)

## 2.5 Kerangka Teori



## 2.6 Kerangka Konsep



Keterangan :

- Kotak hijau = variabel independen
- Kotak biru = variable antara
- Kotak merah = variable dependen

## 2.7 Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis alternative ( $H_a$ ) : Terdapat hubungan antara kadar *basic fibroblast growth factor* (FGF2/FGFb) dengan derajat adhesi intraabdominal pada percobaan peritonitis tikus wistar
2. Hipotesis ( $H_0$ ) : Tidak terdapat hubungan antara *basic fibroblast growth factor* (FGF2/FGFb) dengan adhesi intraabdominal pada percobaan peritonitis tikus wistar