

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fistula enterokutan atau *Enterocutaneous fistula (ECF)* adalah suatu keadaan adanya hubungan yang tidak normal antara traktus gastrointestinal (GI) intraabdomen dengan kulit.¹⁻³ ECF masih menjadi momok yang menakutkan bagi ahli bedah di dunia hingga saat ini.^{1, 4} Hal ini karena sebanyak 75% dari semua kejadian ECF adalah akibat langsung dari operasi laparoskopi atau laparotomi (iatrogenik), Sedangkan etiologi ECF dari proses penyakit seperti radang usus, patologi divertikular, trauma, radiasi dan keganasan hanya berkisar 25% dari semua kejadian ECF.^{2, 3, 5, 6}

Morbiditas dan mortalitas terkait ECF sangat tinggi, 90% pasien ECF akan mengalami morbiditas mulai dari eksoriasi kulit, dehidrasi, hingga sepsis. Angka kematian yang disebabkan oleh ECF berkisar antara 5-20% dan tergantung pada sejumlah faktor termasuk infeksi yang mendasari dan lokasi fistula.^{2, 7} Penelitian menunjukkan bahwa angka kematian untuk sebagian besar prosedur bedah elektif kurang dari 2%, namun pada pasien dengan ECF angka kematian meningkat hingga berkisar dari 6% hingga 48%.^{6, 7} ECF juga telah meningkatkan beban keuangan yang signifikan pada pasien dan sistem perawatan kesehatan secara keseluruhan dengan menambah panjang hari rawat rumah sakit dan unit perawatan intensif.^{2, 8}

Tatalaksana ECF masih menjadi tantangan bagi dunia kedokteran. Keberhasilan dalam manajemen ECF membutuhkan pendekatan multidisiplin.^{1, 6} Dengan penanganan yang komprehensif, disebutkan bahwa tingkat penutupan spontan ECF dengan manajemen konservatif adalah mulai dari 5-20%, sedangkan angka penutupan ECF dengan tindakan operatif berkisar antara 75-85%.^{1, 8} Terapi konservatif yang dilakukan antara lain, resusitasi cairan, kontrol sepsis, terapi nutrisi dan elektrolit, kontrol output, serta perawatan luka dan kulit.^{1,2}

Metode yang perawatan luka yang terbukti bermanfaat dalam mengurangi output ECF dan meningkatkan penutupan spontan ECF adalah menggunakan *negative pressure wound therapies (NPWT)* atau yang sering dikenal *vacuum assisted closure (VAC)*.^{3, 9} Penggunaan VAC selama 7 hari telah terbukti efektif menurunkan output ECF pada 98% pada pasien yang diteliti. VAC juga terbukti melindungi kulit sekitar fistula agar tidak terjadi kontak dengan effluent sehingga mencegah terjadinya maserasi kulit.⁹ Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan VAC akan menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi dan *matrix metalloproteinase (MMPs)* yang berperan dalam mendegradasi kolagen.¹⁰⁻¹² Namun, penggunaan VAC memerlukan sumber daya yang besar sehingga aplikasinya sulit diterapkan di rumah sakit dengan fasilitas yang kurang dan perekonomian masyarakat yang rendah.

Salah satu bahan yang banyak diteliti sebagai bahan penyembuhan luka adalah fenitoin. Fenitoin (diphenylhydantoin) mulai diperkenalkan pada tahun 1937 sebagai terapi kejang yang terbukti efektif dan masih digunakan sampai saat ini. Efek stimulasi fenitoin terhadap pertumbuhan jaringan ikat pada ginggiva menunjukkan

kemungkinan untuk digunakan dalam penyembuhan luka.^{13, 14} Beberapa mekanisme kerja fenitoin yang diketahui dapat mendukung terjadinya penyembuhan luka antara lain adalah stimulasi proliferasi dari fibroblas, meningkatkan angiogenesis, meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, antagonis glukokortikoid, menurunkan aktifitas kolagenase, peningkatan deposit kolagen, penurunan eksudat pada luka serta ditemukan pula adanya efek antibakteri.¹⁵⁻¹⁷

Efek penyembuhan luka itu juga diamati dalam penelitian yang dilakukan Jaber et al dalam mengobati fistula gastrointestinal menggunakan terapi fenitoin intravena.^{16, 18} Penelitian lain menunjukkan penggunaan fenitoin secara sistemik pada pasien ECF akan menurunkan aliran efluen serta menunjukkan penurunan ukuran fistula, yang mungkin merupakan efek penyembuhan luka dari pemberian fenitoin.^{19,}

20

Pasien dengan *high output* ECF, direkomendasikan untuk mendapat terapi tambahan zinc dengan dosis ditingkatkan hingga 50%, dan vitamin C dengan dosis ditingkatkan hingga 5-10 kali dosis normal. Suplementasi vitamin C pada beberapa penelitian terbukti mempercepat proses penyembuhan luka.^{5, 21, 22} Valsangkar *et al* menyebutkan bahwa pada penelitiannya angka kejadian fistula yang terjadi pada populasi kekurangan vitamin C adalah 60%, meskipun angka kejadian total fistula yang terjadi untuk seluruh populasi pasien pembedahan yang heterogen sangat sulit ditentukan.²³

Tujuan akhir keberhasilan terapi adalah penutupan spontan ECF. Uraian diatas telah menjelaskan bahwa vitamin C telah terbukti membantu penyembuhan

ECF lewat perannya dalam pembentukan jaringan fibrosa dan kolagen, sedangkan fenitoin juga telah terbukti membantu percepatan penutupan fistula, melalui perannya sebagai anti kolagenase yang mencegah degradasi fibroblast maupun kolagen. Kombinasi vitamin C yang merangsang terbentuknya kolagen dikombinasikan dengan fenitoin sebagai anti kolagenase, diduga akan mempercepat penyembuhan ECF dibandingkan dengan hanya pemberian vitamin C atau fenitoin saja. Mekanisme tersebut menjadi dasar bagi peneliti untuk meneliti kombinasi pemakaian vitamin C dan fenitoin dibandingkan hanya vitamin C atau fenitoin saja dengan mengamati diameter ECF dan jumlah kolagen sebagai marker kesembuhan ECF.

1.2 Rumusan Masalah

Dari hal-hal yang telah dikemukakan di atas, maka dapat kami rangkum beberapa permasalahan yaitu :

1.2.1 Masalah Umum

Apakah pemberian vitamin C dan fenitoin oral secara tunggal ataupun kombinasi meningkatkan kolagen dan memperkecil diameter fistula enterocutan tikus wistar?

1.2.2 Masalah Khusus

1. Apakah jumlah kolagen fistula enterokutan tikus wistar lebih meningkat pada pemberian fenitoin atau vitamin C oral dibanding kontrol, dan apakah dengan pemberian kombinasi lebih meningkat dibanding tunggal?
2. Apakah diameter fistula enterokutan tikus wistar lebih kecil pada pemberian fenitoin atau vitamin C oral dibanding kontrol, dan apakah dengan pemberian kombinasi lebih kecil dibanding tunggal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin C dan fenitoin oral secara tunggal ataupun kombinasi dalam meningkatkan kolagen dan memperkecil diameter fistula enterocutan tikus wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui adanya perbedaan jumlah kolagen fistula enterokutan tikus wistar pada pemberian fenitoin atau vitamin C oral dibanding kontrol, serta perbedaan pemberian secara kombinasi dibanding tunggal.
- 2 Mengetahui adanya perbedaan diameter fistula enterokutan tikus wistar pada pemberian fenitoin atau vitamin C oral dibanding kontrol, serta perbedaan pemberian secara kombinasi dibanding tunggal.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1 Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan acuan mengenai penggunaan fenitoin sebagai terapi fistula enterokutan.
- 2 Hasil penelitian ini diharapkan menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian yang berkaitan dengan terapi fenitoin dalam penyembuhan fistula enterokutan.
- 3 Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi terobosan baru dalam proses perawatan dan penyembuhan luka fistula enterokutan, serta dapat diaplikasikan dalam dunia klinis.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1 Orisinalitas Penelitian

Penulis	Judul / Penerbit	Metode	Hasil
Jaber et al. ¹⁶	Intravenous Fenitoin: Potential New Therapy for Gastrointestinal Fistula.	16 pasien dengan FEC akibat komplikasi operasi, diberikan terapi fenitoin intravena dengan dosis 100mg selama 4 hari kemudian diberikan fenitoin oral 100mg/hari hingga hari ke 10.	Terjadi penurunan output FEC secara signifikan pada hari ke-4 terapi. Pada 13 pasien, terjadi penyembuhan secara klinis rata-rata pada hari ke 8, sehingga terapi pembedahan tidak perlu dilakukan.
Shakeri et al ¹⁷	Effect of Topical Phenytoin Wound Healing	Studi pada 76 ekor tikus dengan luka insisi yang dibagi kedalam 2 grup (luka diberikan fenitoin <i>powder</i> dan luka diterapi dengan normal salin), dilihat dari epitelisasi, tensile strength dan neovaskularisasi	Hasil yang didapatkan adalah pada kelompok yang diberikan fenitoin secara significant mengalami penyembuhan luka yang lebih baik, dilihat dari epitelisasi, tensile strength dan neovaskularisasi
Sanad al ²⁴	A randomized controlled trial on the effect of topical phenytoin 2% on wound healing after anal fistulotomy	Pasien dewasa dengan fistula anal simpel yang menjalani fistulotomi anal dibagi menjadi dua kelompok yang sama: kelompok I diberikan semprotan fenitoin 2% topikal pada luka anal dan pencucian luka dengan sitz dan kelompok II	Durasi untuk penyembuhan luka adalah 41,2 ($\pm 2,4$) hari pada kelompok I dan 42 ($\pm 2,5$) hari pada kelompok II (rata-rata SD, P = 0,21). Waktu untuk kembali bekerja adalah 13,5 ($\pm 2,8$)

		hanya dicuci dengan sitz biasa. Penelitian ini mengamati waktu untuk penyembuhan luka, rasa sakit pasca operasi, komplikasi, waktu untuk kembali bekerja dan dampak pada aktifitas	hari pada kelompok I dan 14,1 ($\pm 2,6$) hari pada kelompok II (rata-rata SD, P = 0,39).
Sengupta et al ¹³	Healing effect of phenytoin on excisional wound in experimental albino rats	Penelitian pada hewan coba tikus, dibagi kedalam 4 kelompok. Kelompok A adalah kontrol negatif (tidak diobati). Tikus Kelompok B diberikan salep betadine 5% (kontrol positif). Kelompok C dan tikus kelompok D masing-masing menggunakan 1% dan 2% fenitoin. Penyembuhan luka diukur dengan pengecilan luas luka pada hari ke 0, 4, 8, 12, 16, dan 20 percobaan.	serbuk fenitoin 1% dan 2% mempercepat penyembuhan dan mengurangi waktu yang dibutuhkan untuk epitelisasi lengkap luka eksisi pada tikus, bila dibandingkan dengan kontrol negatif (P <0,05). Sementara serbuk fenitoin 2% lebih unggul (P <0,05) dibandingkan serbuk fenitoin 1% maupun betadine 5%.
Budiman I, Riwanto I, Hardian H. ²⁵	Pemberian Fenitoin Terhadap Jumlah Fibroblas dan Angiogenesis pada Penutupan Spontan Fistula Enterokutan Tikus Wistar	18 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok pertama sebagai kontrol, kelompok kedua diberikan fenitoin topikal, kelompok ketiga diberikan fenitoin oral. Setiap kelompoknya dibuat fistula enterokutan dan diterminasi pada hari ke-7. Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxilin-eosin	Terdapat peningkatan jumlah fibroblast dan angiogenesis pada kelompok yang mendapat terapi dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan terapi. Peningkatan tertinggi didapatkan pada kelompok dengan terapi fenitoin oral.

Victor K. Riwanto I, Hardian H. ²⁶	Efektivitas fenitoin terhadap penyembuhan fistula enterokutan dinilai dari jumlah kolagen dan jaringan granulasi: animal study pada tikus Wistar	18 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok pertama sebagai kontrol, kelompok kedua diberikan fenitoin topikal, kelompok ketiga diberikan fenitoin oral. Setiap kelompoknya dibuat fistula enterokutan dan diterminasi pada hari ke-7. Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxilin-eosin	Fenitoin topikal dan oral efektif dalam meningkatkan ketebalan jaringan granulasi dan meningkatkan jumlah kolagen pada fistula enterokutan di tikus Wistar
--	--	--	--

Pada penelitian ini, kami menggunakan tikus dengan fistula enterokutan sebagai hewan coba tikus Wistar dengan ECF yang diberikan terapi kombinasi fenitoin oral dengan vitamin C oral, fenitoin oral saja dan vitamin c oral saja. Kemudian diamati jumlah kolagen dan diameter fistula.

