

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fistula enterokutan atau *Enterocutaneous fistula (ECF)* didefinisikan sebagai hubungan abnormal yang tidak disengaja antara saluran pencernaan (GI) dengan kulit dinding abdomen.^(1, 2) Morbiditas akibat ECF diperkirakan akan dialami oleh 90% pasien mulai dari eksoriasi kulit, dehidrasi, hingga sepsis. Fistula enterokutan juga menyebabkan banyak komplikasi seperti waktu tinggal di rumah sakit (LOS) yang lebih lama, biaya perawatan yang meningkat, ketidakseimbangan elektrolit, dan sepsis. Mortalitas yang dilaporkan berkisar antara 6% - 33%, dengan penyebab paling umum kematian disebabkan oleh malnutrisi dan sepsis.^(1, 3)

Ada beberapa cara klasifikasi ECF, yaitu berdasarkan output, etiologi, dan sumber. ECF output tinggi dicirikan dengan produksi > 500 mL / 24 jam, output rendah dengan produksi <200 mL / 24 jam, dan fistula output moderat dengan produksi antara 200 sampai 500 mL / 24 jam. Penyebab terbanyak ECF adalah iatrogenik (75-85%), 15- 25% terjadi secara spontan.⁽⁴⁾ Penyebab iatrogenik ECF adalah akibat langsung dari operasi laparoskopi atau laparotomi dengan kebocoran anastomosis enterektomi dikaitkan pada lebih dari 50% fistula ini. Luka iatrogenik yang tidak disengaja seperti enterotomi atau cedera termal yang tidak diketahui yang terjadi selama operasi dihubungkan dengan penyebab fistula selebihnya. Pembentukan fistula juga lebih sering dikaitkan pada operasi yang disebabkan oleh keganasan atau penyakit radang usus, dan tindakan adhesiolisis akibat perlengketan. Kejadian spontan dari ECF terjadi sekunder dari

penyakit yang mendasarinya seperti pada *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), penyakit divertikular, trauma, radiasi dan keganasan. ^(3,5)

Tingkat penutupan ECF tanpa intervensi operasi di era perawatan luka yang sudah berkembang dan dengan nutrisi parenteral (PN) dilaporkan bervariasi dari 19 hingga 92%, dengan sebagian besar penelitian menunjukkan tingkat penutupan dalam kisaran 20 hingga 30%. Penutupan spontan fistula sebanyak 90% terjadi pada bulan pertama setelah resolusi sepsis, dengan tambahan 10% penutupan di bulan kedua, dan tidak akan menutup spontan setelah lebih dari dua bulan. ^(4, 5) Beberapa faktor prediktif yang menghalangi penutupan ECF secara spontan diantaranya adalah fistula ileal atau jejunal, etiologi nonsurgical (*inflammatory bowel disease*, kanker, radiasi), kadar transferrin < 200 mg/dl, obstruksi pada distal usus, diskontinuitas usus, adanya inflamasi atau infeksi usus, panjang fistula < 2 cm, multipel, output tinggi (>500ml/24jam), kondisi sepsis, gangguan keseimbangan elektrolit dan keterlambatan mendapatkan pelayanan yang tepat.⁽⁴⁾

Keputusan untuk tindakan operasi pada ECF tidak boleh diambil sembarangan karena tingkat kekambuhan setelah intervensi bedah ECF masih tinggi berkisar antara 13 hingga 34%.⁽⁴⁾ Intervensi bedah untuk ECF melibatkan banyak prinsip inti bedah secara umum, namun waktu yang tepat untuk tindakan operatif merupakan faktor paling penting untuk dipertimbangkan dengan baik. Dalam studi serial oleh Lynch et al., bahwa pasien yang dioperasi antara 2 sampai 12 minggu setelah pembentukan ECF memiliki tingkat kekambuhan 28%, sedangkan penundaan yang lebih dari 12 minggu menurunkan angka kekambuhan menjadi 15%.⁽⁶⁾

Pemahaman mengenai prinsip perawatan luka, serta teknik dan material yang tersedia sangat penting untuk menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas pasien dengan fistula enterokutan. Hal ini perlu dikelola dengan baik untuk mencegah kerusakan kulit tambahan akibat cairan korosif yang mengelilingi luka. Efek kelembaban terus menerus dari ECF sangat merusak kulit di sekitarnya dan berisiko untuk terjadinya infeksi. Selain itu, produksi cairan fistula bertindak sebagai bahan iritan kimia, tergantung pada asal fistula, yang dapat membahayakan integritas kulit. Faktor-faktor ini menimbulkan masalah serius dalam perawatan luka ECF dan bisa sangat sulit untuk dikelola. Beberapa modalitas yang sering digunakan untuk mengatasi masalah ini antara lain pelindung kulit, adhesive, dressing, pouch ataupun dressing tekanan negatif (VAC).⁽⁷⁾

Penutupan dengan bantuan vakum (VAC) telah digunakan selama beberapa tahun untuk membantu penutupan luka daerah abdomen yang persisten. VAC menggunakan tekanan negatif untuk menghilangkan edema jaringan, meningkatkan sirkulasi, meningkatkan pertumbuhan jaringan granulasi dan menghambat pertumbuhan bakteri.⁽⁸⁾ Suatu studi serial yang dilakukan oleh *Wainstein et al* (2008) yang melibatkan 179 pasien dengan fistula enterokutan dengan *high output* didapatkan hasil sebanyak 37 pasien (40,7%) mengalami pengurangan output dalam 7 hari perlakuan, dan sebanyak 52 pasien (57,1%) mengalami penurunan jumlah produksi rata rata sekitar 138 ml / hari, dan penutupan spontan terjadi pada 42 pasien (46.2%).⁽⁹⁾

Pelaksanaan metode ini memiliki beberapa keterbatasan seperti biaya cukup tinggi dan membutuhkan keahlian perawat stoma yang terlatih, yang mana akan menjadi suatu kendala pada daerah-daerah yang sumber daya kesehatannya

masih tertinggal sehingga saat ini masih diperlukan metode perawatan luka ECF yang dapat dikembangkan. Beberapa metode perawatan luka dan penutupan fistula secara non-bedah telah diteliti, namun belum ada yang teruji pada penelitian prospektif, acak terkontrol. Oleh karena itu, penelitian mengenai modalitas baru yang memiliki efikasi tinggi pada tatalaksana fistula enterokutan sangat dibutuhkan.⁽⁵⁾

Salah satu modalitas terapi yang telah banyak diteliti yang mempunyai efek menguntungkan dalam penyembuhan luka adalah fenitoin. Shapiro pada tahun 1958 pertama kali mengamati efek menguntungkan dari fenitoin dalam penyembuhan luka pada pasien epilepsi dengan hiperplasia gingiva yang menyimpulkan bahwa fenitoin meningkatkan deposisi kolagen yang diperlukan untuk penyembuhan luka. Sejak kemudian, efektivitas fenitoin dalam penyembuhan luka telah dilaporkan dalam beberapa studi uji klinis untuk berbagai jenis luka.⁽¹⁰⁾

Mekanisme dimana fenitoin mempercepat penyembuhan luka belum diketahui secara pasti. Studi klinis, hewan, dan in vitro menunjukkan bahwa fenitoin dapat terlibat dalam proses penyembuhan pada beberapa tingkatan termasuk merangsang proliferasi fibroblast, meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, mengurangi aktivitas kolagenase (dengan mengurangi produksi atau sekresi atau keduanya), mempromosikan deposisi dari kolagen dan komponen jaringan ikat lainnya, mengurangi kontaminasi bakteri, dan mengurangi eksudat luka. Biopsi luka terbuka yang diobati dengan fenitoin menunjukkan neovaskularisasi, kolagenisasi, dan penurunan infiltrasi sel polimorfonuklear dan eosinofil.⁽¹¹⁾

Jaber et al melaporkan satu studi kasus yang diamati pada 2 pasien yang mengalami fistula pankreatik *high output* setelah menjalani suatu prosedur operasi pankreatik yang sebelumnya sudah mendapat terapi Sandostatin tidak menunjukkan adanya pengurangan produksi efluen ataupun penyembuhan luka. Kemudian pasien diterapi dengan fenitoin secara oral didapatkan hasil penurunan produksi efluen serta menunjukkan penurunan ukuran fistula secara bertahap. Studi prospektif lanjutan masih diperlukan untuk mengetahui efek fenitoin terhadap penyembuhan fistula.⁽¹²⁾

Penyembuhan luka juga membutuhkan beragam makronutrien dan mikronutrien, masing-masing bervariasi sesuai dengan tahap penyembuhan. Dari mikronutrien yang terlibat dalam penyembuhan luka, Anderson (2005) menyatakan vitamin C, lebih dikenal sebagai asam askorbat (AA), adalah yang paling penting karena pengaruhnya terhadap sintesis kolagen dan angiogenesis.⁽¹³⁾ Seiring dengan sifat anti oksidannya yang kuat, Vitamin C merupakan ko-faktor penting untuk beberapa reaksi enzimatik dan baru-baru ini terbukti menekan proses proinflamasi oleh mekanisme pleiotropik dan mempromosikan efek anti-inflamasi dan pro-resolusi dalam makrofag. Vitamin C juga terlibat erat pada metabolisme dan regulasi kolagen dan karenanya banyak penelitian telah fokus pada peran khususnya dalam penyembuhan luka.⁽¹⁴⁾

Dalam fase penyembuhan luka, limfosit dalam fase inflamasi berperan dalam sistim pertahanan tubuh. Namun keberadaan limfosit yang berlebihan dapat mengganggu proses penyembuhan luka untuk berlanjut ke fase penyembuhan berikutnya. Pada fase selanjutnya yaitu fase proliferasi terjadi pembentukan jaringan granulasi yang merupakan jaringan padat pembuluh darah, makrofag, dan

fibroblas yang tertanam dalam matriks longgar fibronectin, asam hialuronat, dan kolagen bergantung pada vaskularisasi jaringan luka dan mulai muncul pada luka sekitar empat hari setelah cedera yang penting dalam proses penyembuhan luka.

(15, 16)

Kombinasi vitamin C yang merangsang terbentuknya kolagen dikombinasikan dengan fenitoin yang memblokir produksi enzim kolagenase bisa diduga akan mempercepat penyembuhan fistula dibanding hanya pemberian sendiri-sendiri. Ukuran keberhasilan terapi adalah pengecilan fistula sampai dengan penutupan dari fistula, namun hal ini membutuhkan waktu yang cukup lama, maka marker-marker yang mengarah ke proses pengecilan fistula, seperti jumlah angiogenesis, fibroblast, kolagen, infiltrasi limfosit, granulasi dan penurunan diameter pada fistula enterokutan perlu diteliti.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh kombinasi pemberian fenitoin oral dengan penambahan Vitamin C oral dibandingkan dengan pemberian hanya fenitoin oral atau vitamin C oral tunggal terhadap peningkatan ketebalan jaringan granulasi dan penurunan jumlah infiltrasi limfosit pada fistula enterokutan tikus *Wistar*.

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 oral, fenitoin oral secara tunggal ataupun kombinasi meningkatkan ketebalan jaringan granulasi dan

menurunkan jumlah infiltrasi limfosit fistula enterokutan tikus Wistar?

1.2.2 Masalah Khusus

1. Apakah ketebalan jaringan granulasi fistula enterokutan tikus wistar lebih baik pada pemberian fenitoin oral atau vitamin C oral dibanding kontrol, dan apakah pemberian kombinasi lebih baik dibanding tunggal?
2. Apakah jumlah infiltrasi limfosit fistula enterokutan tikus wistar lebih sedikit pada suplementasi fenitoin oral atau vitamin C oral dibanding kontrol, dan apakah pemberian kombinasi lebih baik dibanding tunggal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai pengaruh pemberian kombinasi fenitoin oral dan Vitamin C oral, secara kombinasi ataupun tunggal terhadap ketebalan jaringan granulasi dan jumlah infiltrasi limfosit pada fistula enterokutan pada tikus Wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai adanya perbedaan ketebalan jaringan granulasi fistula enterokutan tikus wistar pada pemberian fenitoin atau vitamin C dibanding kontrol, dan perbedaan pemberian kombinasi dibanding tunggal.

- Menilai adanya perbedaan jumlah infiltrasi limfosit fistula enterokutan tikus wistar pada pemberian fenitoin atau vitamin C dibanding kontrol, dan perbedaan pemberian kombinasi dibanding tunggal.

1.4 Manfaat Penelitian

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan dan acuan mengenai terapi fistula enterokutan yang dapat diberikan terapi fenitoin oral dengan Vitamin C oral .
- Hasil penelitian ini diharapkan menjadi referensi calon peneliti di perguruan tinggi untuk melakukan penelitian yang berkaitan dengan terapi fistula enterokutan yang dapat diberikan fenitoin oral dengan Vitamin C oral.
- Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi terobosan baru serta dapat diaplikasikan oleh para ahli medis dalam proses perawatan dan penyembuhan luka fistula enterokutan.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Penulis	Judul / Penerbit	Hasil
Pereira CAZ et al ⁽¹⁷⁾	Assessment of the effect of phenytoin on cutaneous healing from excision of melanocytic nevi on the face and on the back. BMC Dermatol. 2010 Aug 24;10(1):7.	Fenitoin berperan dalam penyembuhan luka nevus melanositik pada wajah dan punggung setelah eksisi.
Bhatia A, et al ⁽¹¹⁾	Topical phenytoin for wound healing. Dermatol Online J. 2004;10(1)	Fenitoin memiliki peran dalam proses penyembuhan luka.
Shakeri F et al ⁽¹⁰⁾	Effect of Topical Phenytoin on Wound Healing. Trauma Mon. 2017;22(5):e35488.	Fenitoin topikal memiliki peran dalam proses penyembuhan luka.

Hokkam E et al ⁽¹⁸⁾	The use of topical phenytoin for healing of chronic venous ulcerations. <i>Int J Surg Lond Engl.</i> 2011;9(4):335–8	Fenitoin topikal memiliki peran dalam penyembuhan ulkus vena kronik.
Shaw J et al ⁽¹⁹⁾	The effect of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. <i>Diabet Med.</i> 2011;28(10):1154–7.	Fenitoin topikal memiliki peran dalam penyembuhan ulkus kaki diabetik.
Jaber SA et al ⁽²⁰⁾	Jaber SA, Fallatah BM, Tayara B, Yami H, Abdelmoeti M. Intravenous Phenytoin: Potential New Therapy for Gastrointestinal Fistulae. <i>Glob J Surg.</i> 2013 Jan 23;1(3):11–4.	Fenitoin intravena dosis 100 mg / 24 jam dapat menjadi alternatif dalam pengobatan fistula.
Budiman I, Riwanto I, Hardian H ⁽²¹⁾	Pemberian Fenitoin Terhadap Jumlah Fibroblas dan Angiogenesis pada Penutupan Spontan Fistula Enterokutan Tikus Wistar	Fenitoin topikal dan oral meningkatkan jumlah fibroblast dan angiogenesis pada fistula enterokutan tikus Wistar, dengan pemberian oral yang lebih tinggi.
Victor K, Riwanto I, Hardian H ⁽²²⁾	Efektivitas fenitoin terhadap penyembuhan fistula enterokutan dinilai dari jumlah kolagen dan jaringan granulasi: animal study pada tikus Wistar.	Fenitoin topikal dan oral efektif dalam meningkatkan ketebalan jaringan granulasi dan meningkatkan jumlah kolagen pada fistula enterokutan di tikus Wistar

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena penelitian ini merupakan penelitian baru studi eksperimental pada hewan coba yang melakukan pemberian kombinasi terapi fenitoin oral dan vitamin C oral pada fistula enterokutan dengan melihat peningkatan ketebalan jaringan granulasi dan jumlah infiltrasi limfosit terhadap penutupan spontan fistula enterokutan tikus Wistar .