

**Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral
Terhadap Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jumlah Infiltrasi
Limfosit Pada Fistula Enterokutan Tikus Wistar**

*The Effect of Phenytoin and Vitamin C Oral Therapy on the Tissue
Granulation Thickness and Lymphocytes Infiltration on the
Enterocutaneous Fistula of Wistar rat*



Tesis
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Pasca Sarjana S2

Magister Ilmu Biomedik

Iwan Vanca Saragih
22010118420026

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG

2020

TESIS

**Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral Terhadap
Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jumlah Infiltrasi Limfosit Pada Fistula
Enterokutan Tikus Wistar**

Disusun Oleh:

Iwan Vanca Saragih

22010118420026

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji

Pada tanggal 20 Oktober 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, FISCN, Sp.M(K)

Prof. Dr. dr. I. Riwanto, Sp.B-KBD

NIP 197101271999031001

Penguji Ketua

Penguji Anggota

dr. Nani Maharani, MSi.Med, PhD

dr. Endang Mahati, M.Sc, PhD

NIP 198111122008122003

NIP 198310032008122003

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk

NIP 197501242008011006

PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil karya saya sendiri dan didalamnya tidak unsur-unsur yang tergolong plagiarisme sebagaimana tercantum dalam Permendiknas No. 17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka

Semarang, Oktober 2020

Iwan Vanca Saragih

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Iwan Vanca Saragih

NIM : 22010118420026

Jenis Kelamin : Laki-laki

Tempat/Tanggal lahir : Pematang Raya, 5 Juni 1988

Agama : Kristen Protestan

B. Riwayat Pendidikan

2019-sekarang: Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro

2012-2014 : Program Pendidikan Profesi Dokter Universitas Lampung

2007-2012 : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Universitas Lampung

2003-2006 : SMA N3 Pematang Siantar

2000-2003 : SMP N 2 Pematang Raya

1994-2000 : SD N 2 Pematang raya

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Umum RSUD Waikabubak (2017-2018)

2. Dokter Umum RSUD Tanjung Priok (2016-2017)

3. Dokter Internship RSUD Timika (2014-2015)

D. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua

Ayah : Welmir Saragih

Ibu : Dame Silalahi

Saudara: 1. Japendi Rizal Pavliando Saragih

2. Arnold Sariadi Saragih

3. Roganda Harizona Saragih

4. Rezeki Bernhard Humardani Saragih

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral Terhadap Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jumlah Infiltrasi Limfosit Pada Fistula Enterokutan Tikus Wistar”. Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat tugas akhir untuk memperoleh gelar Sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik, bedah digestif, farmakologi, dan patologi anatomi.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Dr. dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, FISCM, Sp.M(K), guru sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga, dan bimbingannya yang diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

4. Prof. Dr. dr. I Riwanto, Sp.B-KBD, guru sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga, dan bimbingannya yang diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
5. dr. Nani Maharani, MSi.Med, PhD sebagai penguji ketua dalam penelitian ini.
6. dr. Endang Mahati, M.Sc, PhD, sebagai penguji anggota dalam penelitian ini.
7. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
8. Segenap staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.
9. Pimpinan dan staf Institut Biosains Universitas Brawijaya, Malang atas bantuan dan kerjasamanya dalam melaksanakan penelitian dan pembacaan prepat hasil penelitian tesis ini.
10. Staf Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang atas bantuan pembacaan prepat hasil penelitian tesis ini.
11. Orang tua atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.
12. Segenap orang yang membantu dalam penelitian dan penulisan tesis ini yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk menyempurnakan tesis ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian tesis ini,

Semarang, Oktober 2020

Iwan Vanca Saragih

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xviii
Abstrak	xx
Abstract	xxii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.2.1 Masalah Umum	6
1.2.2 Masalah Khusus	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7

1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.5 Orisinalitas.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Fistula Enterokutan.....	12
2.1.1 Definisi	10
2.1.2 Patofisiologi	10
2.1.3 Klasifikasi.....	10
2.1.4 Penatalaksanaan	11
2.1.5 Prognosis	15
2.2 Proses Penyembuhan Luka.....	16
2.2.1 Fase Hemostasis	17
2.2.2 Fase Inflamasi	18
2.2.3 Fase Proliferatif	20
2.2.4 Fase Maturasi	21
2.3 Fenitoin.....	21
2.3.1 Farmakokinetik dan Interaksi Obat	21
2.3.2 Efek Fenitoin terhadap Penyembuhan Luka	24

2.3.3 Fenitoin pada Tatalaksana Fistula Enterokutan	25
2.4 Vitamin C	26
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	28
3.1 Kerangka Teori.....	28
3.2 Kerangka Konsep	29
3.3 Hipotesis Penelitian.....	29
3.3.1 Hipotesis Mayor	29
3.3.2 Hipotesis Minor.....	29
BAB IV METODE PENELITIAN	30
4.1 Rancangan Penelitian	30
4.2 Sample Penelitian	31
4.3 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	32
4.4 Variabel Penelitian	33
4.4.1 Variabel Bebas	33
4.4.2 Variabel Tergantung.....	33
4.5 Definisi Operasional.....	33
4.6 Bahan dan Alat Penelitian	35
4.6.1 Bahan untuk Perlakuan.....	35
4.6.2 Bahan Untuk Pembuatan Fistula Enterokutan pada tikus	37

4.6.3 Bahan Untuk Pemeriksaan Histopatologi Rutin.....	37
4.6.4 Alat untuk Pembuatan Sediaan Penelitian	37
4.6.5 Alat untuk Dokumentasi Sediaan	37
4.7 Pelaksanaan Penelitian	37
4.8 Prosedur Penelitian.....	38
4.8.1 Prosedur Pembuatan Fistula Enterokutan	38
4.8.2 Prosedur Perlakuan.....	39
4.8.3 Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi.....	40
4.8.4 Prosedur Pembacaan Preparat Histopatologi	41
4.9 Alur Kerja.....	43
4.10 Analisis Data	44
4.11 Persyaratan Etik Penelitian.....	44
BAB V HASIL PENELITIAN	45
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	46
5.2 Ketebalan Jaringan Granulasi.....	47
5.2.1 Distribusi Data	47
5.2.2 Uji Statistik Ketebalan Jaringan Granulasi.....	47
5.3 Infiltrasi Limfosit	49
5.3.1 Distribusi Data	49

5.3.2 Uji Statistik Infiltrasi Limfosit.....	50
BAB VI PEMBAHASAN.....	53
BAB VII KESIMPULAN dan SARAN.....	56
7.1 Kesimpulan.....	56
7.1.1 Kesimpulan Umum.....	56
7.1.2 Kesimpulan Khusus.....	56
7.2 Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	68

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian	9
Tabel 2 Faktor prognosis penutupan spontan pada fistula enterokutan	16
Tabel 3. Definisi Operasional	33
Tabel 4. Konversi Dosis	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	28
Gambar 2. Kerangka Konsep	29
Gambar 3. Skema rancangan penelitian.....	31
Gambar 4. Alur penelitian.....	43
Gambar 5. <i>Consort Diagram</i>	45
Gambar 6. Grafik boxplot dari ketebalan jaringan granulasi dari tiap kelompok..	47
Gambar 7. Gambaran jaringan granulasi pada preparat histologi jaringan fistula enterokutan dengan pembesaran 100x pada masing-masing kelompok	49
Gambar 8. Grafik boxplot dari infiltrasi limfosit fistula enterokutan dari tiap kelompok.....	50
Gambar 9. Gambaran mikroskopis infiltrasi limfosit fistula enterokutan setelah pemberian terapi.....	51

DAFTAR SINGKATAN

AA	: Asam Askorbat
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
ECF	: <i>Enterocutaneous Fistula</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
ICC	: <i>Intra-class Corelation Coefficient</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
HPLC	: High-Performance Liquid Chromatography
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
mRNA	: Messenger ribonucleic acid
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
RDA	: <i>Recommended Dietary Allowance</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
Th2	: T helper
TIMP	: <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinase</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VAC	: <i>Vacuum Assisted Closure</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

**Pengaruh Pemberian Fenitoin Oral dan Vitamin C Oral Terhadap
Ketebalan Jaringan Granulasi dan Jumlah Infiltrasi Limfosit Pada Fistula
Enterokutan Tikus Wistar**

ABSTRAK

Latar Belakang : *Enterocutaneous fistule* (ECF) masih menjadi suatu masalah dalam bidang bedah karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang masih tinggi. Tingkat penutupan ECF tanpa intervensi operasi di era perawatan luka yang sudah berkembang dan dengan nutrisi parenteral (PN) dilaporkan bervariasi dengan sebagian besar penelitian menunjukkan tingkat penutupan dalam kisaran 20 hingga 30%. Pemberian Fenitoin dan Vitamin C diharapkan menjadi salah satu modalitas dalam penanganan non operatif pada fistula enterokutan.

Tujuan : 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.

Metode : Sebanyak 24 ekor tikus wistar dibuat *caecostoma* sebagai model ECF dan dibagi ke dalam 4 kelompok yaitu: kontrol dengan perawatan kasa lembab, perlakuan I dengan kombinasi fenitoin-vitamin C, perlakuan II dengan Fenitoin dan kelompok III dengan Vitamin C. Pada hari ke-7 dilakukan terminasi dan diamati ketebalan jaringan granulasi dan jumlah limfosit pada masing- masing kelompok secara mikroskopis.

Hasil : Terdapat peningkatan signifikan pada ketebalan jaringan granulasi dan penurunan jumlah limfosit pada seluruh kelompok perlakuan dibandingkan kelompok perawatan kasa lembab dan bahwa pemberian kombinasi fenitoin dengan vitamin C memberikan hasil yang lebih baik dibanding pemberian tunggal.

Kesimpulan : Fenitoin oral dan vitamin C oral secara tunggal ataupun kombinasi meningkatkan ketebalan jaringan granulasi dan menurunkan jumlah limfosit

fistula enterokutan tikus wistar, dan pemberian secara kombinasi lebih baik dibanding tunggal.

Kata Kunci : *Enterocutaneous fistule*, Fenitoin, Vitamin C, Jaringan granulasi, Limfosit

The Effect of Phenytoin and Vitamin C Oral Therapy on the Tissue Granulation Thickness and Lymphocytes Infiltration on the Enterocutaneous Fistula of Wistar rat

ABSTRACT

Introduction : Enterocutaneous fistule (ECF) is still a problem in the surgical field because it causes high morbidity and mortality. The rates of ECF closure without operative intervention in the era of developed wound care and with parenteral nutrition (PN) are reported to vary with most studies showing closure rates in the 20 to 30% range. Phenytoin and Vitamin C are expected to be one of the modalities in the non-operative management of enterocutaneous fistulas.

Objective: To assess the effect of giving a combination of oral phenytoin and oral Vitamin C, either in combination or single, on granulation tissue thickness and the number of lymphocyte infiltrations in enterocutaneous fistulas on Wistar rats.

Methods: A total of 24 Wistar rats were made caecostoma as an ECF model and divided into 4 groups, namely: control with moist gauze treatment, treatment I with a combination of phenytoin-vitamin C, treatment II with phenytoin and group III with vitamin C. On day 7 were terminated and examined for the thickness of the granulation tissue and the number of lymphocytes in each group microscopically.

Results: There was a significant increase in the thickness of the granulation tissue and a decrease in the number of lymphocytes in all treatment groups compared to the moist gauze treatment group and that the combination of phenytoin and vitamin C gave better results than the single administration.

Conclusion: Oral phenytoin and oral vitamin C single or in combination increases the thickness of granulation tissue and decreases the number of enterocutaneous fistula lymphocytes in Wistar rats, and combination administration is better than single.

Keywords: Enterocutaneous fistule, Phenytoin, Vitamin C, Granulation tissue, Lymphocytes