

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Enterocutaneous fistula (ECF) digambarkan sebagai tragedi atau bencana di bidang bedah.⁽¹⁾ *Enterocutaneous fistula* (ECF) merupakan suatu kondisi yang tidak normal dengan adanya hubungan antara saluran pencernaan intraabdomen dengan kulit.⁽²⁾ ECF diklasifikasikan sebagai *low output* (<200 ml/hari), *moderate output* (200-500 ml/hari), dan *high output* (> 500 ml/hari).⁽³⁾

Sebagian besar ECF terjadi setelah operasi perut dan hanya 15-25% ECF spontan yang dihasilkan penyakit yang mendasari seperti penyakit *Crohn*, radiasi enteritis atau penyakit divertikular. Insiden traumatis ECF telah meningkat karena semakin tinggi kejadian operasi terutama untuk kasus trauma.⁽¹⁾ Angka kematian ECF bervariasi dari 6% hingga 33%. Insidensi tergantung pada etiologi. Nekrosis pankreas yang terinfeksi memiliki insiden 50% yang sangat tinggi. Pasien trauma memiliki insiden 2% hingga 25%, dan sepsis abdominal memiliki insiden 20% hingga 25%.⁽⁴⁾ Diperkirakan bahwa 80% fistula enterokutan berasal dari iatrogenik sekunder setelah pembedahan. Komplikasi bedah, seperti enterotomi atau *dehiscence* anastomosis usus, diketahui berisiko tinggi terhadap perkembangan fistula enterokutan. Trauma, keganasan, dan penyakit radang usus meningkatkan risiko perkembangan fistula pasca operasi. 20% fistula yang tidak berhubungan dengan operasi disebabkan oleh penyakit sistemik seperti penyakit *Crohn*, radiasi enteritis, keganasan, trauma, atau iskemia.⁽⁴⁾

Enterocutaneous fistula (ECF) adalah salah satu komplikasi abdomen yang paling mengkhawatirkan yang dijelaskan dalam praktik pembedahan. ECF dapat timbul sebagai komplikasi dari cedera, operasi intraabdominal, keganasan, penyakit radang usus, terapi radiasi untuk keganasan, atau sebagai akibat dari obstruksi distal. Pasien yang mengalami trauma traumatis dan sakit kritis mengalami risiko untuk ECF, khususnya akibat cedera usus yang disengaja atau tidak disengaja, infeksi intraabdominal, dan setelah laparotomi untuk dekompresi sindrom kompartemen abdominal.⁽⁵⁾ ECF adalah komplikasi pascatrauma yang jarang dan tidak diteliti dengan baik. Terjadinya ECF pasca trauma, diketahui berhubungan dengan morbiditas yang cukup besar. Meskipun kejadian sebenarnya dari efek samping ini tidak diketahui, satu penelitian besar terhadap 2.373 pasien yang membutuhkan operasi laparotomi yang dilakukan oleh Teixeira dan rekannya mengidentifikasi perkembangan ECF sekitar 1,5%. Kelompok ini menemukan bahwa perkembangan ECF pasca trauma dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan dalam lama perawatan intensif (ICU) ($28,5 \pm 30,5$ vs $7,6 \pm 9,3$ hari, $p = 0,004$), lama tinggal di rumah sakit ($82,1 \pm 100,8$ vs $16,2 \pm 17,3$ hari, $p < 0,001$) dan rata-rata biaya rumah sakit ($\$ 539.309$ vs $\$ 126.996$, $p < 0,001$).⁽⁵⁾

Pasien yang mengalami ECF dihadapkan dengan kondisi morbiditas dan mortalitas yang meningkat akibat komplikasi yang terjadi. Perkembangan terapi ECF yang multidisiplin tetap menjadi masalah dan tantangan dengan 5-15% angka mortalitasnya.⁽²⁾ Perawatan luka yang komprehensif disertai dengan *Total Parenteral Nutrition* (TPN) menjadi pilihan terapi disaat ini, dengan penutupan fistula tanpa

dilakukannya tindakan operasi meningkat dari 19% hingga 92%.⁽⁶⁾ Selain itu, ECF yang tidak sembuh, terkait dengan komponen-komponen *foreign body, radiation, inflammation, infection, inflammatory bowel disease, epithelization of the fistula tract, neoplasms, distal obstructions, and steroid (FRIENDS)* merupakan indikasi untuk intervensi bedah. Namun operasi harus dilakukan pada waktu yang tepat, setelah kondisi umum pasien baik dan terjadi lisis dari adhesi fibrosa intra-abdominal dari operasi sebelumnya.⁽¹⁾

Pada terapi konvensional perawatan luka ECF berperan penting dalam proses penutupan secara spontan, sehingga pemberian terapi pada luka agar dapat mempercepat penutupan sangat diperlukan. Penyembuhan saluran pada fistula terdiri dari berbagai proses, termasuk migrasi sel dan pembentukan matriks ekstraseluler baru yang salah satunya adalah peningkatan fibrosis.⁽⁷⁾

Perawatan luka pada ECF saat ini juga sudah banyak metode yang dapat dilakukan dengan balutan lembab hingga perawatan menggunakan *negative pressure wound therapies (NPWT)* atau salah satunya yang sering dikenal *vacuum assisted closure (VAC)*.⁽⁸⁾ Penggunaan VAC saat ini dilaporkan meningkatkan kualitas hidup bagi pasien ECF, dimana terdapat kulit sekitar luka ECF terlindungi.⁽⁸⁾ *Wainstein et al* (2008) dalam studi serial kasusnya menunjukkan adanya efektifitas penggunaan VAC pada 98% pasien yang diteliti, dengan penurunan yang bermakna dari output fistula setelah hari pertama hingga 7 hari pengobatan.^(8, 9) VAC memiliki mekanisme yang terbukti dapat menurunkan *pro-inflammatory cytokine* serta menurunkan ekspresi *matrix metalloproteinases (MMPs)*, yang termasuk didalamnya MMP-1, 2, 13, yang

berperan dalam mendegradasi kolagen sehingga penyembuhan luka terhambat.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Selain itu terdapat peningkatan ekspresi *vascular endothelial growth factors* (VEGF) pada terapi ini.⁽¹¹⁾ Pelaksanaan metode ini memiliki biaya cukup tinggi dan keahlian perawat stoma yang terlatih, sehingga saat ini masih diperlukannya metode perawatan luka EFC yang lebih mudah dapat dikembangkan.

Fenitoin obat yang sudah lama dikenal sebagai obat anti kejang saat ini dilaporkan dari beberapa studi menunjukkan memiliki efek terapi pada penyembuhan luka.⁽¹³⁾ Beberapa studi telah menunjukkan bahwa fenitoin dapat meningkatkan penyembuhan luka dan mempercepat fibrosis. Mekanisme fenitoin dalam mempercepat penyembuhan luka masih belum sepenuhnya dipahami, namun beberapa teori telah diajukan. Mekanisme dimana fenitoin menginduksi penyembuhan luka termasuk menstimulasi proliferasi fibroblas, meningkatkan angiogenesis, meningkatkan pembentukan jaringan granulasi, menurunkan aktivitas kolagenase, peningkatan deposit kolagen, menghambat aktivitas glukokortikoid, penurunan eksudat pada luka serta menghambat aktivitas antibakteri baik secara langsung maupun tidak langsung dengan mempengaruhi sel-sel inflamasi dan neovaskularisasi. Ada juga bukti bahwa fenitoin dapat berperan dalam penyembuhan anastomosis dan luka sinus pilonidal, dan efek positif seperti itu pada penyembuhan luka dapat diterapkan pada penyembuhan fistula gastrointestinal. Namun, percobaan prospektif lebih lanjut masih diperlukan untuk mengevaluasi efek ini.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Dalam studi lain didapatkan bahwa fenitoin dapat menurunkan kadar MMP-1, MMP3, MMP-9, dan TNF- α , tetapi tidak menurunkan IL-6, dimana IL-6 dapat meningkatkan

proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen.⁽¹⁷⁾ Mekanisme tersebut menjadi dasar untuk dapat dilakukannya penerapan pada kasus ECF, dengan adanya peningkatan jumlah fibroblas, angiogenesis, dan sintesis kolagen akan dapat memungkinkan terjadinya penutupan saluran fistula.

Vitamin C, juga dikenal sebagai asam askorbat (AA), terlibat dalam semua fase penyembuhan luka. Pada fase inflamasi diperlukan untuk apoptosis dan pembersihan neutrofil. Selama fase proliferasi, AA berkontribusi terhadap sintesis, pematangan, sekresi dan degradasi kolagen.⁽¹⁸⁾ Vitamin C adalah suatu kofaktor untuk sintesis kolagen dan antioksidan utama, dikonsumsi dengan cepat pasca luka. Suplemen Vitamin C penting untuk menghentikan fase inflamasi tepat waktu, meningkatkan migrasi fibroblas, deposisi matriks dan neovaskularisasi dalam penyembuhan luka melalui modulasi tingkat transkrip HO-1, TGF- β , CTGF dan VEGF. Vitamin C memfasilitasi penyembuhan luka dengan mekanisme pleiotropik yang melampaui perannya dalam metabolisme kolagen. Dalam beberapa studi, vitamin C terbukti menekan proses proinflamasi oleh mekanisme pleiotropik sambil mempromosikan efek anti-inflamasi dan efek pro-resolusi dalam makrofag. Vitamin C juga terlibat erat dalam metabolisme dan regulasi kolagen, oleh karenanya banyak penelitian berfokus pada peran vitamin C dalam penyembuhan luka.⁽¹⁹⁾

Dalam suatu penelitian tentang vitamin C pada epilepsi, didapatkan hasil penyerapan vitamin C, tidak terganggu selama pengobatan dengan fenitoin, dimana nilai rata-rata vitamin C tidak lebih rendah pada pasien yang telah menerima terapi fenitoin untuk periode 2 tahun dibandingkan dengan yang tidak diobati.⁽²⁰⁾ Selain itu

vitamin C juga terbukti mempunyai efek hepatoprotektif, yang dapat memberikan perlindungan signifikan terhadap efek samping fenitoin yang toksik terhadap hati, dengan kemampuannya memperbaiki peroksidasi lipid melalui aktivitas pembersihan radikal bebas.⁽²¹⁾

Dari penjelasan diatas, maka penelitian efek fenitoin dan vitamin C terhadap penyembuhan luka pada ECF perlu dikembangkan lebih lanjut dengan pemberian secara oral yang saat ini belum pernah dilakukan. Dimana penelitian ini menggabungkan pemakaian kombinasi fenitoin dan vitamin C dibandingkan dengan fenitoin atau vitamin C saja secara tunggal. Marker yang digunakan untuk melihat kesembuhan luka adalah dengan adanya peningkatan jumlah fibroblas dan angiogenesis.

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 jumlah fibroblas dan angiogenesis pada fistula enterokutan tikus Wistar?

1.2.2 Masalah Khusus

1. Apakah jumlah fibroblas fistula enterokutan tikus Wistar lebih baik pada pemberian tunggal fenitoin oral atau vitamin C oral

dibanding kontrol, dan apakah pemberian kombinasi lebih baik dibanding tunggal?

2. Apakah jumlah angiogenesis fistula enterokutan tikus Wistar lebih baik pada pemberian tunggal 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

Mengetahui pengaruh pemberian fenitoin oral dan vitamin C oral, secara kombinasi ataupun tunggal terhadap jumlah fibroblas dan angiogenesis pada fistula enterokutan tikus Wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui adanya perbedaan jumlah fibroblas fistula enterokutan tikus Wistar dengan pemberian fenitoin oral dan vitamin C oral dibanding kontrol, serta perbedaan pemberian secara kombinasi dibanding tunggal.
2. Mengetahui adanya perbedaan jumlah angiogenesis fistula enterokutan tikus Wistar dengan pemberian fenitoin oral dan vitamin C oral dibanding kontrol, serta perbedaan pemberian secara kombinasi dibanding tunggal..

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan dan acuan mengenai terapi fistula enterokutan yang dapat diberikan terapi fenitoin oral dan vitamin C oral.
2. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi referensi bagi calon peneliti di perguruan tinggi untuk melakukan penelitian yang berkaitan dengan terapi fistula enterokutan yang dapat diberikan fenitoin oral dan vitamin C oral.
3. 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

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Penulis	Judul / Penerbit	Metode	Hasil
Eser M, Tatal F, Kement M, Goktas S, Kaptanoglu L, Gokceimam M, Gecer MO, Uzun H.	Effect of local phenytoin on seroma formation after mastectomy and axillary lymph node dissection: an experimental study on mice (2012) ⁽²²⁾	16 tikus dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok pertama diberikan injeksi saline dan kelompok kedua diberikan injeksi fenitoin 1% dengan dosis 4mg/Kg selama 10 hari	Penurunan volume seroma yang terjadi selama efek antiinflamasi, antiangiogenetik, dan augmentasi fibrosis
Hajipour B, Navali AM, Ali Mohammad Zadeh Taher S,	Phenytoin accelerates tendon healing in a rat model of Achilles tendon rupture	30 tikus dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok pertama sebagai plasebo, kelompok kedua dilakukan	Penyembuhan jaringan tendon yang ruptur secara signifikan lebih baik pada kelompok yang mendapat

Mousavi G, (2016) ⁽²³⁾ Gahvechi Akbari M, Maleki Miyandoab T, Roshangar L, Mohammadi Saleh B, Asvadi Kermani T, Moutab Laleh F, Ghabili M.	ruptur tendon Achilles, terapi fenitoin kelompok ketiga dilakukan dibandingkan dengan ruptur tendon Achilles dan kelompok kontrol diberikan fenitoin intraperitoneal 100mg/Kg selama 21 hari
Saed A Jaber, Basma M Fallatah, Bader Tayara, Hassan Yami, Mahmoud Abdelmoeti.	Intravenous Fenitoin: Dilakukan terapi pada 16 pasien yang mengalami GI fistula akibat komplikasi operasi, diberikan fenitoin secara intravena dengan dosis 100mg selama 4 hari dan dilanjutkan dengan pemberian oral 100mg/hari hingga hari ke 10. Penurunan output dari fistula secara signifikan pada hari ke-4 terapi. Pada 13 pasien klinis penyembuhan terjadi rata-rata pada hari ke 8 sehingga tidak memerlukan intervensi pembedahan.
Savari R, Shafiei M, Galehdari H, Kesmati M	Expression of VEGF and TGF- β genes in skin wound healing process induced using phenytoin in male rats (2019) ⁽²⁴⁾ Menggunakan 30 tikus yang dibuat luka 2cm dengan kedalam 0,5cm di belakang leher, kemudian dibagi dalam 2 kelompok, kelompok pertama sebagai kontrol diberikan Vaseline, kelompok kedua diberikan fenitoin topikal 1%. Kemudian dilakukan terminasi pada hari ke 7, 14, dan 21. Lalu diperiksa ekspresi dari VEGF dan Terdapat peningkatan ekspresi dari VEGF dan TGF- β pada minggu pertama dan terjadi penurunan ekspresi kedua gen tersebut pada minggu ketiga pada kelompok yang mendapat fenitoin dibandingkan dengan kelompok kontrol

			TGF- β dengan PCR.	
Ergun E, Kurt G, Tonge M, Aytar H, Tas M, Baynaker K, Ceviker N.	Effect of phenytoin sodium on dura mater healing on a rat model of CSF leakage (2011) ⁽²⁵⁾	36 tikus wistar jantan dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok pertama sebagai kontrol, kelompok kedua diberikan fenitoin lokal, kelompok ketiga diberikan fenitoin sistemik. Setiap kelompoknya dibuat defek dura di segment thoracic dan diterminasi pada minggu pertama dan minggu keenam. Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxilin-eosin dan masson trichrome	36 tikus wistar jantan dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok pertama sebagai kontrol, kelompok kedua diberikan fenitoin lokal, kelompok ketiga diberikan fenitoin sistemik. Setiap kelompoknya dibuat defek dura di segment thoracic dan diterminasi pada minggu pertama dan minggu keenam. Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxilin-eosin dan masson trichrome	Terdapat penyembuhan yang lebih baik pada kelompok yang mendapat terapi lokal dan sistemik fenitoin dibandingkan kelompok kontrol. Kadar penyembuhan luka secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang mendapat fenitoin sistemik.
Budiman I, Riwanto I, Hardian H.	Pemberian Fenitoin Terhadap Jumlah Fibroblas dan Angiogenesis pada Penutupan Spontan Fistula Enterokutan Tikus Wistar (2019) ⁽²⁶⁾	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	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 fibroblas dan angiogenesis pada kelompok yang mendapat terapi dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan terapi. Peningkatan tertinggi didapatkan pada kelompok dengan terapi fenitoin oral.
Victor K.	Efektivitas fenitoin	18 ekor tikus wistar jantan	18 ekor tikus wistar jantan	Terdapat peningkatan

Riwanto Hardian H.	I, terhadap penyembuhan fistula enterokutan dinilai dari jumlah kolagen dan jaringan granulasi: animal study pada tikus Wistar (2019) ⁽²⁷⁾	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	jumlah kolagen dan ketebalan jaringan granulasi pada kelompok yang mendapat terapi dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan terapi. Peningkatan tertinggi didapatkan pada kelompok dengan terapi fenitoin oral.
-----------------------	---	--	---

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena penelitian ini merupakan penelitian baru studi eksperimental pada hewan coba, yang melakukan pemberian kombinasi fenitoin oral dan vitamin C oral pada fistula enterokutan dengan melihat peningkatan jumlah fibroblas dan angiogenesis untuk terjadinya penutupan spontan.