

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS FENITONIN DAN SILVER SULFADIAZIN
TOPIKAL PADA PENYEMBUHAN LUKA TERBUKA**

**COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TOPICAL PHENYTOIN AND SILVER
SULFADIAZINE IN PROMOTING WOUND HEALING**

DR. ABRAR PRATAMA SYARIFUDDIN

C045192006



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

DEPARTEMEN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS FENITONIN DAN SILVER SULFADIAZIN
TOPIKAL PADA PENYEMBUHAN LUKA TERBUKA**

**COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TOPICAL PHENYTOIN AND SILVER
SULFADIAZINE IN PROMOTING WOUND HEALING**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah Program Studi
Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh:

ABRAR PRATAMA SYARIFUDDIN
C045192006

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PERBANDINGAN EFEKTIFITAS FENITOIN DAN SILVER SULFADIAZIN TOPIKAL PADA PENYEMBUHAN LUKA TERBUKA

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Abrar Pratama Syarifuddin

Nomor Pokok C045192006

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 15 Mei 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

dr. Arman Bausat Sp.B, Sp.OT(K)
NIP. 19630224 1990101 001

dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)
NIP. 19771231 2002121 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B Sp.BP-RE (K)
NIP. 19760112 200604 2 001

Prof. Dr. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : **Abrar Pratama Syarifuddin**

NIM : **C045192006**

Judul :

PERBANDINGAN EFEKTIFITAS FENITOIN DAN SILVER SULFADIAZIN TOPIKAL PADA PENYEMBUHAN LUKA TERBUKA

Dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 november 2024



1000
Rp
METERAI
TEMPEL
652AAMX040498067

Abrar Pratama Syarifuddin

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 (Sp.1) Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Salam dan sholawat tidak lupa saya ucapkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, Dr. Arman Bausat, Sp.B, Sp.OT, dr. Jufri Latief Sp.B, Sp.OT, dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK (K) sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar – besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr.dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas, serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas, juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, M.Kes, Sp.B, Subsp. Onk (K) dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laididing, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp. KF (K) sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Unhas yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih juga kepada Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami. Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat

dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode Januari 2020, FAST Januari 2020, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Ungkapan Istimewa saya haturkan kepada orang tua saya H. Syarifuddin Badawi, SE, dan Hj. Musnawati, SE, MM, istri tercinta dr. Nur Wahidah, anak tersayang Masyita Islami Abrar dan Amelia Islami Abrar, serta kerabat lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang selalu sabar mendukung dan menghibur saya dalam keadaan susah maupun senang.

Sebagai penutup, saya selalu mendoakan semoga Allah SWT melimpahkan karunia-NYA kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama Pendidikan, dan penulisan karya akhir ini.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TOPICAL PHENYTOIN AND SILVER SULFADIAZINE IN PROMOTING WOUND HEALING: AN IN VIVO STUDY

Abstract

Background: Wound healing involves complex tissue repair and regeneration. Phenytoin and silver sulfadiazine are topical treatments that accelerate this process. Phenytoin has shown benefits for various soft tissue wounds, while silver sulfadiazine is effective against bacterial infections in burn injuries. However, more studies are needed to compare their effects on incision wound healing. This study aims to determine the effectiveness of silver sulfadiazine ointment and phenytoin ointment in promoting wound healing in Wistar rats.

Methods: This experimental study involved 45 male albino Wistar rats aged 2–3 months, divided into three treatment group: Group I received silver sulfadiazine, Group II received phenytoin, and Group III was the untreated control. Each group comprised 5 rats observed on days 0, 6, and 14. Rats were anesthetized, incisions were made, and topical medications were applied once daily. After euthanasia, biopsy samples were collected for histological analysis. Data were analyzed using SPSS version 24 ($p < 0.01$).

Results: By day 6, phenytoin-treated wounds showed fewer crusts and more blood clots compared to those treated with silver sulfadiazine. By day 14, phenytoin-treated wounds exhibited the fastest healing. Phenytoin significantly increased granulation tissue thickness and fibroblast counts. Initially, silver sulfadiazine-treated wounds displayed more PMNs, but by day 14, phenytoin caused a marked increase in inflammation.

Conclusion: Both phenytoin and silver sulfadiazine positively affected wound healing, although phenytoin demonstrated faster wound closure and increased inflammation compared to silver sulfadiazine and control groups. Further research is necessary to elucidate the mechanisms underlying these effects and their clinical implications.

Keywords: *phenytoin, silver sulfadiazine, wound healing, granulation, fibroblasts, polymorphonuclear neutrophils*

PERBANDINGAN EFEKTIFITAS FENITOIN DAN SILVER SULFADIAZIN TOPIKAL PADA PENYEMBUHAN LUKA TERBUKA

Abstrak

Latar Belakang: Penyembuhan luka melibatkan proses perbaikan dan regenerasi jaringan yang kompleks. Fenytoin dan silver sulfadiazin adalah pengobatan topikal yang dapat mempercepat proses ini. Fenytoin telah menunjukkan manfaat untuk berbagai jenis luka jaringan lunak, sementara silver sulfadiazin efektif terhadap infeksi bakteri pada luka bakar. Namun, diperlukan lebih banyak penelitian untuk membandingkan efek keduanya dalam penyembuhan luka insisi. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efektivitas salep silver sulfadiazin dan salep fenytoin dalam penyembuhan luka pada tikus Wistar.

Metode: Penelitian eksperimental ini melibatkan 45 ekor tikus Wistar albino jantan berusia 2–3 bulan yang dibagi ke dalam tiga kelompok perlakuan: Kelompok I menerima silver sulfadiazin, Kelompok II menerima fenytoin, dan Kelompok III adalah kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan. Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yang diamati pada hari ke-0, ke-6, dan ke-14. Tikus dibius, kemudian dilakukan insisi pada kulit dan pengobatan topikal diterapkan sekali sehari. Setelah euthanasia, sampel biopsi diambil untuk analisis histologis. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 24 ($p < 0,01$).

Hasil: Pada hari ke-6, luka pada kelompok yang diberi fenytoin menunjukkan kerak yang lebih sedikit dan lebih banyak bekuan darah dibandingkan dengan kelompok yang diberi silver sulfadiazin. Pada hari ke-14, luka yang diberi fenytoin menunjukkan penyembuhan yang paling cepat. Fenytoin secara signifikan meningkatkan ketebalan jaringan granulasio dan jumlah fibroblas. Pada awalnya, luka yang diberi silver sulfadiazin menunjukkan lebih banyak polimorfonuklear neutrofil (PMN), namun pada hari ke-14, fenytoin menyebabkan peningkatan inflamasi yang signifikan.

Kesimpulan: Baik fenytoin maupun silver sulfadiazin memberikan dampak positif terhadap penyembuhan luka, meskipun fenytoin menunjukkan penutupan luka yang lebih cepat dan peningkatan inflamasi dibandingkan dengan kelompok silver sulfadiazin dan

kontrol. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap mekanisme yang mendasari efek-efek ini serta implikasi klinisnya.

Kata Kunci: *fenytoin, silver sulfadiazin, penyembuhan luka, granulasio, fibroblas, polimorfonuklear neutrofil.*

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGAJUAN	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1. LATAR BELAKANG MASALAH	1
1.2. RUMUSAN MASALAH	2
1.3. TUJUAN PENELITIAN	2
1.3.1 TUJUAN UMUM	2
1.3.2. TUJUAN KHUSUS	2
1.4. MANFAAT PENELITIAN	3
BAB II	4
TINJAUAN PUSTAKA	4
BAB III	14
KERANGKA PENELITIAN	14
3.1. KERANGKA TEORI	14
3.2. KERANGKA KONSEP	15
BAB IV	16
METODE PENELITIAN	16
4.1. DESAIN PENELITIAN	16
4.2. POPULASI DAN SAMPEL	17
4.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	18
4.4. Waktu Penelitian	20

4.5 Tempat penelitian	20
4.6 Cara Pengumpulan Data	20
4.7 Tata Cara Kerja Penelitian.....	20
4.8 Alur Penelitian.....	21
4.9. Analisis Data	26
4.10 Pertimbangan Etik	26
BAB V	28
HASIL PENELITIAN.....	28
5.1.HASIL PENELITIAN	28
5.2 PEMBAHASAN.....	35
BAB VI	40
KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
6.1 KESIMPULAN	40
6.2 SARAN.....	40
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Karakteristik sebaran sampel	28
Tabel 5.2 Perbedaan rerata ketebalan granulasi berdasarkan kelompok perlakuan	31
Tabel 5.3. Perbedaan rerata ketebalan granulasi berdasarkan hari pengukuran	32
Tabel 5.4. Perbedaan rerata Jumlah Fibroblast berdasarkan kelompok perlakuan	33
Tabel 5.5. Perbedaan rerata jumlah Fibroblast berdasarkan hari pengukuran	34
Tabel 5.6. Perbedaan rerata jumlah PMN berdasarkan kelompok perlakuan	34
Tabel 5.7. Perbedaan rerata Jumlah PMN berdasarkan hari pengukuran	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Proses penyembuhan luka.....	7
Gambar 2.2 Bagian kulit 3 hari setelah luka	8
Gambar 5.1 Progres penyembuhan luka pada hewan uji	29
Gambar 5.2. Perubahan histopatologik pada proses penyembuhan luka	30
Gambar 5.3 Gambaran histopatologi granulasi pada tahapan penyembuhan luka	31

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Luka adalah kerusakan integritas jaringan biologis, termasuk kulit, selaput lendir, dan jaringan organ. Jenis luka terdiri dari Luka 1-4, untuk Luka kelas 1 dianggap bersih, tidak terinfeksi, tidak ada peradangan, dan terutama tertutup. Luka kelas 2 dianggap bersih-terkontaminasi, tidak memiliki kontaminasi yang tidak biasa. Luka kelas 3 dianggap terkontaminasi dapat diakibatkan oleh teknik interupsi steril atau kebocoran dari saluran pencernaan ke dalam luka. Luka kelas 4 dianggap kotor-terinfeksi biasanya terjadi akibat perawatan luka traumatis yang tidak tepat.¹

Penyembuhan luka merupakan kompleks biologis yang bersifat kompleks, terdiri dari sejumlah kejadian sekuensial yang ditujukan untuk memperbaiki jaringan yang mengalami cedera. Komponen matriks ekstraseluler memegang peranan penting dalam regulasi semua fase dari perbaikan jaringan, termasuk migrasi seluler, inflamasi, angiogenesis, remodeling, dan pembentukan scar/ jaringan ikat. Penelitian telah menunjukkan bahwa matriks ekstraseluler tidak hanya menyediakan microenvironment pada luka, namun juga terlibat dalam berbagai jalur sinyal yang mengalami aktivasi pada dasar luka pada proses penyembuhan. Saat kulit terluka, tubuh menggerakkan rangkaian peristiwa otomatis, yang sering disebut sebagai "kaskade penyembuhan", untuk memperbaiki jaringan yang terluka. Kaskade penyembuhan dibagi menjadi empat fase yang tumpang tindih ini: Hemostasis fase pertama penyembuhan, dimulai pada awal cedera dengan tujuan menghentikan pendarahan, Inflamasi berfokus pada penghancuran bakteri dan pembuangan kotoran pada dasarnya mempersiapkan dasar luka untuk pertumbuhan jaringan baru, Proliferasi terjadi setelah luka dibersihkan, dan Pematangan/*remodelling* terjadi pembentukan jaringan baru perlahan mendapatkan kekuatan dan fleksibilitas serat kolagen dalam mengatur ulang jaringan, membentuk ulang dan pematangan dan ada peningkatan kekuatan tarik secara keseluruhan (meskipun kekuatan maksimum dibatasi hingga 80% dari kekuatan pra-cedera), pada fase ini sangat

bervariasi dari satu luka ke luka lainnya, seringkali berlangsung antara 21 hari hingga dua tahun.^{1,2}

Salah satu pengobatan topical yang digunakan dala mempercepat penyembuhan luka yaitu menggunakan fenitoin topical dan silver sulfadiazine. Fenitoin topikal telah terbukti bermanfaat untuk berbagai macam luka jaringan lunak. Beberapa di antaranya adalah ulkus trofik kusta, ulkus dekubitus, ulkus kaki diabetik, luka bakar, luka traumatis, luka rudal akibat perang, ulkus stasis vena, dan abses. Di sisi lain, silver sulfadiazine merupakan agen antimicrobial yang sangat efektif terhadap sejumlah besar bakteri dan dipergunakan secara luas sebagai komponen utama dressing luka pada luka bakar.

Saat ini belum ada penelitian yang membandingkan efek penyembuhan luka ekskoriasi yang diberikan krim topical silversulfadiazine dan salep fenitoin terhadap penyembuhan luka insisi.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian berbagai konsep dan fakta yang dinyatakan dalam latar belakang sebelumnya, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

- Bagaimana efektivitas salep sulfadiazine dengan salep Fenitoin lebih dalam penyembuhan luka?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Untuk mengetahui efek pemberian salep silver sulfadiazine dan salep Fenitoin terhadap penyembuhan luka pada tikus wistar.

1.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Untuk mengevaluasi efek pemberian salep silver sulfadiazine dan salep Fenitoin pada peningkatan jumlah PMN di fase inflamasi pada model luka tikus wistar

2. Untuk mengevaluasi efek pemberian salep silver sulfadiazine dan salep Fenitoin pada peningkatan jumlah fibroblast di fase remodelling pada model luka tikus wistar
3. Untuk mengevaluasi efek pemberian salep silver sulfadiazine dan salep Fenitoin pada penipisan jaringan granulasi pada model luka tikus wistar

1.4. MANFAAT PENELITIAN

- Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa pemberian salep Fenitoin dengan silver sulfadiazine dapat meningkatkan proses regenerasi jaringan pada luka
- Hasil penelitian dapat dijadikan referensi penelitian lain dalam hal penatalaksanaan penyembuhan luka
- Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam pemanfaatan kombinasi salep Fenitoin dan silver sulfadiazine untuk penyembuhan luka, baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi untuk memperoleh efek maksimal dari keduanya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Luka (Vulnus)

Luka adalah kerusakan integritas jaringan biologis, termasuk kulit, selaput lendir, dan jaringan organ. Berbagai jenis trauma dapat menyebabkan luka, dan sangat penting untuk memastikan luka dibersihkan dan dibalut dengan benar untuk membatasi penyebaran infeksi dan cedera lebih lanjut.¹ Luka terbagi menjadi dua : Luka terbuka (Vulnus Appertum) dan luka tertutup (Vulnus Occlusum). Macam luka terbuka : Luka iris (Scissum), tusuk (Ictum), bakar (Combustio), lecet (Excoriasi/Abrasio), tembak (Sclopetum), laserasi, penetrasi, avulsi, open fracture dan luka gigit (Vulnus Morsum). Macam luka tertutup : Memar (Contusio), bula, hematoma, sprain, dislokasi, close fracture, laserasi organ dalam.²

Adapun untuk klasifikasi kebersihan dan kondisi luka dengan benar, CDC telah menetapkan definisi klasifikasi yang terdiri dari empat kelas status luka:

- Luka kelas 1 dianggap bersih. tidak terinfeksi, tidak ada peradangan, dan terutama tertutup. Jika pengeringan luka ini diperlukan, diperlukan metode pengeringan tertutup. Selain itu, luka ini tidak masuk ke saluran pernapasan, pencernaan, genital, atau saluran kemih.
- Luka kelas 2 dianggap bersih-terkontaminasi. Luka ini tidak memiliki kontaminasi yang tidak biasa. Luka Kelas 2 masuk ke saluran pernapasan, pencernaan, genital, atau saluran kemih.
- Luka kelas 3 dianggap terkontaminasi. luka baru dan terbuka yang dapat diakibatkan oleh teknik interupsi steril atau kebocoran dari saluran pencernaan ke dalam luka. Selain itu, sayatan yang dibuat yang menyebabkan peradangan akut atau tidak bernanah dianggap sebagai luka kelas 3.
- Luka kelas 4 dianggap kotor-terinfeksi. Luka ini biasanya terjadi akibat perawatan luka traumatis yang tidak tepat. Luka kelas 4 menunjukkan jaringan yang

mengalami devitalisasi, dan paling sering disebabkan oleh mikroorganisme yang terdapat pada jeroan berlubang atau lapangan operasi.³

Proses Penyembuhan Luka

Tubuh adalah mesin yang kompleks dan luar biasa, dan proses penyembuhan luka yang dinamis adalah contoh yang bagus tentang bagaimana berbagai sistem tubuh. Saat kulit terluka, tubuh menggerakkan rangkaian peristiwa otomatis, yang sering disebut sebagai "kaskade penyembuhan", untuk memperbaiki jaringan yang terluka. Kaskade penyembuhan dibagi menjadi empat fase yang tumpang tindih ini: Hemostasis, Inflamasi, Proliferasi, dan Pematangan/*remodelling*

Fase 1: Fase Hemostatis

Hemostasis, fase pertama penyembuhan, dimulai pada awal cedera, dan tujuannya adalah menghentikan pendarahan. Pada fase ini, tubuh mengaktifkan sistem perbaikan daruratnya, yaitu sistem pembekuan darah, dan membentuk bendungan untuk menyumbat saluran pembuangan. Selama proses ini, trombosit bersentuhan dengan kolagen, menghasilkan aktivasi dan agregasi. Enzim yang disebut trombin berada di tengah, dan memulai pembentukan jaring fibrin, yang memperkuat gumpalan trombosit menjadi bekuan yang stabil.⁵

Fase 2: Fase Pertahanan/Inflammatory

Jika Fase 1 terutama tentang koagulasi, fase kedua, yang disebut Fase Defensif/Inflamasi, berfokus pada penghancuran bakteri dan pembuangan kotoran pada dasarnya mempersiapkan dasar luka untuk pertumbuhan jaringan baru.

Selama Fase 2, sejenis sel darah putih yang disebut neutrofil memasuki luka untuk menghancurkan bakteri dan menghilangkan kotoran. Sel-sel ini sering mencapai populasi puncaknya antara 24 dan 48 jam setelah cedera, berkurang drastis jumlahnya setelah tiga hari. Saat sel darah putih pergi, sel khusus yang disebut makrofag tiba untuk terus membersihkan puing-puing. Sel-sel ini juga mengeluarkan faktor pertumbuhan dan protein yang menarik sel sistem kekebalan ke luka untuk memfasilitasi perbaikan

jaringan. Fase ini sering berlangsung empat sampai enam hari dan sering dikaitkan dengan edema, eritema (kemerahan pada kulit), panas dan nyeri.⁵

Fase 3: Fase Proliferasi

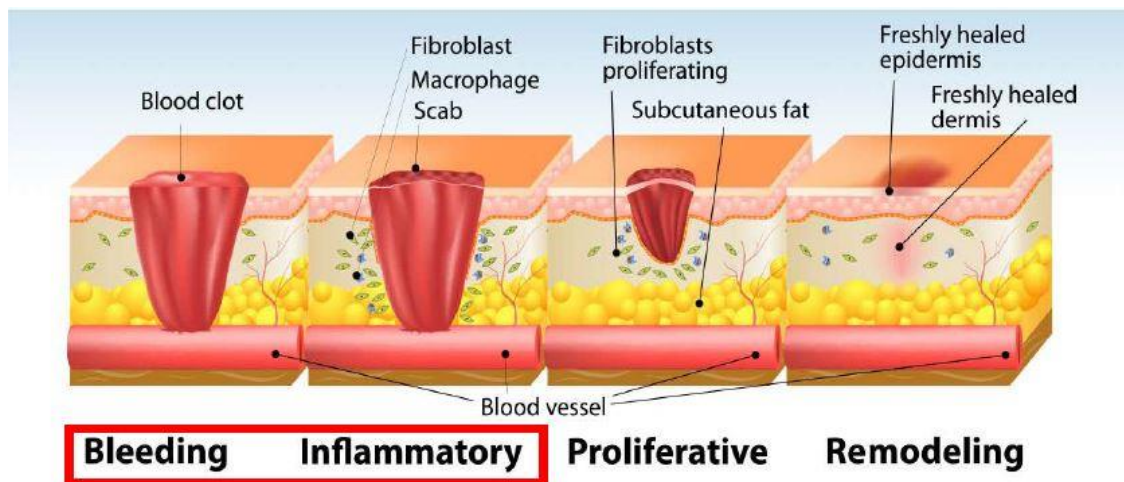
Setelah luka dibersihkan, luka memasuki Fase 3, Fase Proliferasi, dimana fokusnya adalah mengisi dan menutupi luka. Fase Proliferasi menampilkan tiga tahap berbeda: 1) mengisi luka; 2) kontraksi tepi luka; dan 3) menutupi luka (epitelisasi).

Selama tahap pertama, jaringan granulasi merah tua yang mengkilap mengisi dasar luka dengan jaringan ikat, dan pembuluh darah baru terbentuk. Selama kontraksi, tepi luka berkontraksi dan menarik ke arah tengah luka. Pada tahap ketiga, sel-sel epitel muncul dari dasar atau tepi luka dan mulai bermigrasi melintasi dasar luka dengan gaya lompatan sampai luka ditutupi dengan epitel. Fase proliferasi sering berlangsung antara empat hingga 24 hari.⁵

Fase 4: Fase Pematangan/remodelling

Selama fase Pematangan, jaringan baru perlahan mendapatkan kekuatan dan fleksibilitas. Di sini, serat kolagen mengatur ulang, jaringan membentuk ulang dan matang dan ada peningkatan kekuatan tarik secara keseluruhan (meskipun kekuatan maksimum dibatasi hingga 80% dari kekuatan pra-cedera). Fase Pematangan sangat bervariasi dari satu luka ke luka lainnya, seringkali berlangsung antara 21 hari hingga dua tahun.

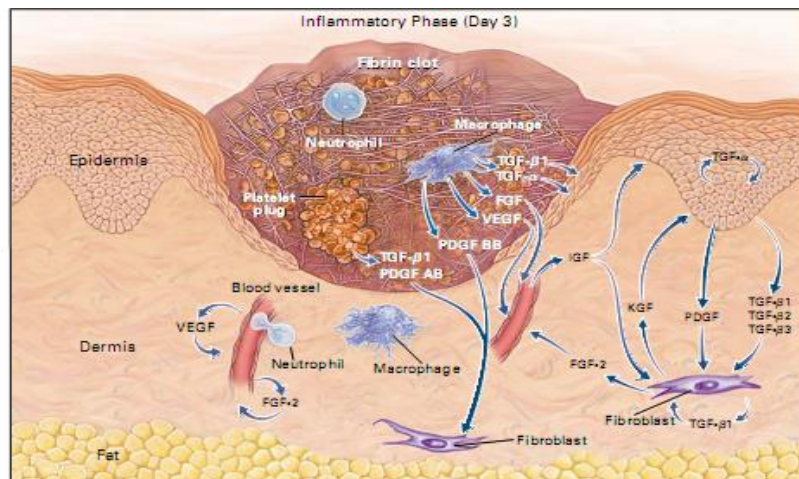
Proses penyembuhannya luar biasa dan kompleks, dan juga rentan terhadap gangguan karena faktor lokal dan sistemik, termasuk kelembapan, infeksi, dan maserasi (lokal); dan usia, status gizi, tipe tubuh (sistemik). Ketika lingkungan penyembuhan yang tepat terbentuk, tubuh bekerja dengan cara yang menakjubkan untuk menyembuhkan dan mengganti jaringan yang rusak.⁵



Gambar 2.1. Proses penyembuhan luka⁵

Luka umumnya sembuh dalam 4 sampai 6 minggu. Luka kronis adalah luka yang gagal sembuh dalam jangka waktu ini. Banyak faktor yang dapat menyebabkan gangguan penyembuhan. Faktor utamanya adalah hipoksia, kolonisasi bakteri, iskemia, cedera reperfusi, perubahan respons seluler, dan defek sintesis kolagen. Ini mungkin akibat dari penyakit sistemik, seperti diabetes, atau kondisi kronis, seperti merokok atau malnutrisi. Faktor lokal yang dapat mengganggu penyembuhan luka adalah tekanan, edema jaringan, hipoksia, infeksi, maserasi, dan dehidrasi.⁶

Biofilm bakteri, lendir yang dibuat oleh komunitas bakteri untuk melindungi dari pertahanan inang dan memungkinkan proliferasi bakteri, merupakan faktor penghambat penyembuhan luka lainnya. Biofilm dapat menghasilkan oksigen rendah, lingkungan pH rendah untuk luka. Film ini juga dapat menciptakan penghalang fisik yang mencegah migrasi sel dan mencegah penetrasi antibiotik dan antibodi.⁶



Gambar 2.2. Bagian kulit 3 hari setelah luka⁵

Mekanisme Terjadinya PIGO (*Fenitoin Induced Gingival Overgrowth*)

Banyak teori yang menerangkan terjadinya PIGO , namun Steinberg dkk meneliti pada kelinci bahwa pada sulcus gingiva kelinci terdapat *uptake* Fenitoin secara bermakna. Jumlah obat topikal yang diabsorpsi dan masuk ke dalam tubuh sangat tergantung dari banyak faktor. Kulit sendiri merupakan penghalang aktif karena adanya sel mati dan stratum corneum. Keduanya sangat sulit di tembus oleh bebero obat oleh karena itu harus dilakukan berbagai macam manipulasi pada luka, sehingga efek obat topikal maksimal. Hal ini juga berlaku pada luka dengan eschar, harus dilakukan debridement dahulu supaya obat topikal dpt bekerja dengan efektif. Oleh karena itu banyak perlu di tentukan agar Fenitoin dapat mencapai dermis dalam jumlah tepat dan efektif.⁷

PGO dapat terjadi lebih awal dalam waktu 3 bulan setelah penggunaan obat dan mungkin mencapai keadaan keseimbangan sering dalam tahun pertama dari awal pengobatan. PGO tampaknya lebih lazim pada anak-anak dan remaja, tetapi tidak ada perbedaan pada kejadiannya sehubungan dengan jenis kelamin atau kelompok etnis. Insiden dan keparahan PGO lebih besar pada permukaan bukal gigi anterior atas dan bawah. Analisis mikroskopis dari biopsi PGO mengungkapkan berlebihan jaringan dengan komposisi yang tampak teratur atau dengan peningkatan jumlah kolagen dan jumlah fibroblas. Sering, epitel permukaan di atasnya menghadirkan rete pegs yang memanjang ke lamina propria di bawahnya. Tingkat infiltrasi sel inflamasi bervariasi secara signifikan.^{8,9}

Faktor yang mempengaruhi absorpsi Fenitoin adalah:

- Jenis luka
- Granulasi
- Edema jaringan
- Vaskularisasi
- Jenis bakteri di luka
- Interaksi obat ^{8,9}

Keuntungan dari terapi *topical Fenitoin*⁹

Fenitoin merupakan obat golongan antikonvulsan. Obat digunakan untuk mencegah serangan epilepsi. Fenitoin bekerja dengan cara menstabilkan aktivitas elektrik di dalam otak sehingga kejang dapat dicegah. Selain itu fenitoin juga dapat digunakan untuk menghilangkan nyeri saraf.

Fenitoin bekerja pada fase proliferasi dengan mempengaruhi fibroblas dan aktivitas proliferaatif, sintetik, dan migrasi (kemotaksis dan kemokinesis) dan menyebabkan penghambatan kolagenase. Fenitoin juga meningkatkan jumlah dan sensitivitas reseptor faktor pertumbuhan epidermal bersamaan dengan motilitas keratinosit dan proliferasi . Angiogenesis terjadi bersamaan dengan fibroplasia. Efek fenitoin pada sel endotel belum diketahui dengan baik.

Secara histologis, biopsi luka terbuka yang diobati dengan fenitoin menunjukkan sel mononuklear, eosinofil, peningkatan fibroblas, deposisi kolagen melalui fibroblas, neovaskularisasi, dan re-epitelisasi. Fenitoin memiliki peran dalam kemokinesis. Fenitoin juga bertindak sebagai kemoatraktan dan mitogen kuat untuk perekrutan sel, proliferasi fibroblas, dan angiogenesis. Pada tahun 1984, sebuah makalah diterbitkan oleh kantor Pengembangan *Food and Drug Administration* (FDA), yang mencantumkan fenitoin sebagai agen yang berpotensi berguna dalam penyembuhan luka dan untuk dinilai dalam uji klinis. Penelitian menggunakan pasta mukoadhesif fenitoin 1% yang belum pernah diuji sebelumnya untuk penyembuhan pencabutan soket. Selain itu, sepengetahuan penulis, belum ada studi *in vivo* pada pencabutan soket yang dilakukan hingga saat ini.

Penelitian ini tidak hanya menganalisis angiogenesis dan persentase sel fibroblas tetapi juga persentase pembentukan trabekula tulang akibat aplikasi fenitoin topikal.

Fenitoin meningkatkan proliferasi 50-90% dalam dua garis sel fibroblast, tetapi tidak berpengaruh pada sel yang berasal dari jantung, ginjal, paru-paru, usus, epitel skuamosa, atau empat dari lima garis sel tumor. Vijayasingham et al. tidak menemukan stimulasi proliferasi fibroblas dermal manusia atau keratinosit epidermal dalam kultur. Fenitoin dapat bertindak secara tidak langsung *in vivo* pada keratinosit dengan mempengaruhi transportasi membran kation, yang pada gilirannya mengubah aktivitas sitokin dan faktor pertumbuhan yang mempengaruhi sel inflamasi. Alternatifnya, ada kemungkinan bahwa hanya subgrup tertentu dari fibroblas yang berbeda secara fungsional yang merespons fenitoin. Fenitoin topikal memiliki kandungan fenitoin sebagian penyusun dasar dan beberapa kandungan seperti natrium/sodium

Fenitoin topikal telah terbukti bermanfaat untuk berbagai macam luka jaringan lunak. Beberapa di antaranya adalah ulkus trofik kusta, ulkus dekubitus, ulkus kaki diabetik, luka bakar, luka traumatis, luka rudal akibat perang, ulkus stasis vena, dan abses. Fenitoin topikal juga tampaknya berpotensi berguna dalam simpleks epidermolisis bulosa. Namun, penggunaan fenitoin topikal untuk penyembuhan luka tidak disetujui oleh *Food and Drug Administration* saat ini. Dalam makalah tahun 1984 oleh seorang penyelidik di kantor FDA untuk Pengembangan Produk Orphan, penyembuhan luka terdaftar sebagai "penerapan penting yang tampaknya berpotensi bermanfaat bagi fenitoin." Pedoman umum untuk penggunaan obat-obatan tanpa label adalah bahwa "sepenuhnya tepat jika penggunaan yang diusulkan didasarkan pada teori ilmiah rasional, pendapat ahli medis, atau studi klinis terkontrol." Dengan demikian, penggunaan fenitoin topikal dan oral untuk penyembuhan luka berada dalam pedoman yang ditetapkan oleh FDA.

Selanjutnya, ada penelitian dan laporan kasus penggunaan fenitoin topikal untuk berbagai macam infeksi dan ulkus jaringan lunak. Bansal dan Mukul membandingkan fenitoin topikal dengan natrium klorida (0,9%) dalam pengobatan ulkus trofik kusta. Pada kelompok fenitoin, jaringan granulasi telah terbentuk dengan baik dan sekret luka dihilangkan dalam waktu 1 minggu sedangkan pada kelompok kontrol sekret bertahan

hingga minggu kedua dan ketiga dan tingkat granulasi yang sebanding membutuhkan 2 minggu. Kemanjuran yang sebanding telah ditunjukkan oleh Malhotra dan Amin, Menezes et al. dan Bogert et al. pada ulkus kusta trofik.

El Zayat meneliti efek dari fenitoin topikal dibandingkan dengan chlorhexidine dan hidrogen peroksida pada lima belas pasien dengan ulkus dekubitus keras dan luka misil. Pada kelompok fenitoin, waktu penyembuhan berkisar antara 1 sampai 3 minggu, dengan hanya satu dari lima belas pasien yang membutuhkan pencangkakan kulit. Pada kelompok kontrol, waktu penyembuhan adalah 6-8 minggu dan lima dari lima belas pasien memerlukan cangkak kulit. Kultur luka positif menjadi negatif pada sembilan dari sebelas pasien setelah 10 hari pengobatan fenitoin.

Pendse et al. membandingkan fenitoin dengan pembalut natrium klorida (0,9%) pada 75 pasien dengan luka kronis dari berbagai etiologi (luka bakar, selulitis, trauma, tunggul amputasi, pasca operasi). Kultur negatif dicapai pada 50 persen luka yang diobati dengan fenitoin (dibandingkan dengan 17% kontrol) pada hari ke 7. Oluwatosin et al. membandingkan fenitoin topikal dengan dressing madu untuk pengobatan ulkus kaki kronis dan menemukan bahwa fenitoin lebih unggul daripada madu sebagai agen topikal.

Luka bakar derajat dua dan tiga juga diobati dengan fenitoin dan dibandingkan dengan krim silver sulfadiazine. Pada luka bakar derajat dua, persentase pengurangan rata-rata area luka bakar adalah 89,6 persen untuk tempat fenitoin versus 56,9 persen untuk luka yang diobati dengan sulfadiazin perak ($p < 0,001$).

Fenitoin juga berguna dalam meningkatkan penyembuhan luka operasi yang bersih. Fenitoin dibandingkan dengan dressing oklusif (Opsite™) dan soframycin topikal dalam penyembuhan situs donor autograft kulit dengan ketebalan terbelah pada 60 pasien. Waktu rata-rata untuk menyelesaikan penyembuhan adalah 6,2 hari pada kelompok fenitoin dibandingkan dengan 8,6 hari pada kelompok Opsite™ dan 12,6 hari pada kelompok soframycin.

Efek samping fenitoin topical dapat timbul rasa terbakar sementara sensasi ketika pertama kali diterapkan pada luka dan hipertrofik pembentukan jaringan granulasi. Tetapi untuk menghindari efek samping dapat dilakukan pemberhentian obat topical ketika sudah terbentuk jaringan granulasi menutupi total

Silver Sulfadiazine

Silver sulfadiazin adalah obat yang digunakan untuk mencegah, mengelola, dan mengobati infeksi luka bakar. Silver sulfadiazin merupakan agen topikal berbasis sulfonamida dengan aktivitas antibakteri dan antijamur. Silver sulfadiazin dapat bekerja melalui kombinasi aktivitas silver dan sulfadiazin. Saat agen berinteraksi dengan cairan tubuh yang mengandung natrium klorida, ion perak dilepaskan secara perlahan dan berkelanjutan ke area luka. Atom silver terionisasi mengkatalisis pembentukan ikatan disulfida yang menyebabkan perubahan struktur protein dan menonaktifkan enzim yang mengandung tiol; ion silver juga dapat menyisipkan DNA sehingga mengganggu replikasi dan transkripsi bakteri. Sebagai penghambat kompetitif asam para-aminobenzoat (PABA), sulfadiazin menghambat sintase dihidropteroat bakteri, sehingga mengakibatkan gangguan metabolisme asam folat dan akhirnya sintesis DNA. Obat tersebut secara hipotetis menghasilkan efek bakterisidalnya dengan meningkatkan permeabilitas dinding sel melalui gangguan replikasi DNA, modifikasi langsung membran sel lipid, dan/atau pembentukan radikal bebas yang berfungsi dalam mempercepat penyembuhan luka dan menghindari infeksi¹²⁻¹⁵

Sepsis luka bakar adalah penyebab kematian nomor satu pada pasien dengan luka bakar yang luas. Sehingga pencegahan sangat penting, dan obat antiseptik/antibiotik topikal sangat penting dalam mencegah infeksi luka bakar dan dengan demikian sepsis luka bakar pada pasien ini. Silver sulfadiazine topikal adalah agen profilaksis antibakteri yang umum untuk luka bakar. Obat ini dikenal karena keamanan dan tolerabilitasnya. Biasanya perban luka bakar terdiri dari sulfadiazine perak topikal yang dikombinasikan dengan kasa kasa halus dan dapat digunakan baik di rawat inap maupun rawat jalan. Ini tersedia secara luas dan obat murah, menjadikannya pilihan umum untuk mencegah infeksi pada pasien dengan luka bakar.¹⁶⁻¹⁸

Rekomendasi penggunaannya yaitu sekali atau dua kali sehari, dengan aplikasi ulang sesuai kebutuhan untuk mencegah sepsis luka dalam perawatan luka bakar. Profilaksis antibakteri topikal dimaksudkan untuk mengontrol kolonisasi mikroba pada luka dan mencegah perkembangan luka-sepsis sementara juga mempertahankan tingkat

penyerapan sistemik yang rendah. Silver sulfadiazine adalah obat antibiotik topikal yang paling umum digunakan pada pasien luka bakar karena harganya yang terjangkau, mudah digunakan, dan dapat ditoleransi. Silver sulfadiazin adalah antimikroba bakterisida spektrum luas yang efektif melawan bakteri gram positif dan gram negatif, serta beberapa ragi. Sebagai catatan, ini aktif melawan *Pseudomonas aeruginosa*, penyebab umum infeksi pada pasien luka bakar. Namun, beberapa penelitian menemukan data yang mendukung senyawa pelepas perak menjadi samar-samar dan mempertanyakan kualitas uji klinis sebelumnya, dan antibiotik topikal lainnya mungkin lebih efektif.¹⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Silvia, et al 2021 silver sulfadiazine 1% dalam pengobatan luka bakar pada orang dewasa memiliki keamanan dan efektivitas yang tinggi dalam proses penyembuhan luka, dengan mempercepat eliminasi bakteri dan mencegah pertumbuhannya¹⁹

Beberapa efek samping dapat terjadi yang biasanya tidak memerlukan perhatian medis. Efek samping dapat hilang selama perawatan karena tubuh menyesuaikan dengan pengobatan. Beberapa efek samping seperti sakit punggung, kaki, atau perut melepuh, mengelupas, kulit menjadi biru kehijauan hingga hitam perubahan warna kulit urine menjadi gelap¹⁹