

**HUBUNGAN ANTARA STATUS GIZI DAN ASUPAN MAKANAN  
DENGAN PENYEMBUHAN LUKA OPERASI DAN  
LAMA RAWAT INAP PASIEN BEDAH DIGESTIF  
DI RS. DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

***THE RELATIONSHIP OF NUTRITIONAL STATUS AND FOOD INTAKE  
TO SURGERY WOUND HEALING AND LENGTH OF STAY OF  
PATIENTS UNDERGOING GASTROINTESTINAL SURGERY  
IN DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL***

**SYAHRUL SAID**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2011**

**HUBUNGAN ANTARA STATUS GIZI DAN ASUPAN MAKANAN  
DENGAN PENYEMBUHAN LUKA OPERASI DAN  
LAMA RAWAT INAP PASIEN BEDAH DIGESTIF  
DI RS. DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**Tesis**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Kesehatan Masyarakat

Disusun dan diajukan oleh

**SYAHRUL SAID**

kepada

PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2011

## TESIS

# HUBUNGAN ANTARA STATUS GIZI DAN ASUPAN MAKANAN DENGAN PENYEMBUHAN LUKA OPERASI DAN LAMA RAWAT INAP PASIEN BEDAH DIGESTIF DI RS. DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

Disusun dan diajukan oleh

SYAHRUL SAID

Nomor Pokok P1803207008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 28 Juli 2011

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK

Ketua

Ketua Program Studi  
Ilmu Kesehatan Masyarakat

Dr. dr. Noer Bachry Noor, MPH

Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS

Anggota

Direktur Program Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Syahrul  
Nomor Mahasiswa : P1803207008  
Program Studi : Kesehatan Masyarakat

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 Juli 2011  
Yang menyatakan

Syahrul Said

## **PRAKATA**

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, serta salawat kepada Rasulullah Sallallahu alaihi wasallam, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis dengan judul Hubungan Status Gizi dengan Penyembuhan Luka Operasi dan Lama Rawat Inap Pasien Bedah Digestif di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, yang merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada kedua orangtua, Muhammad Said dan Irawati yang senantiasa mendoakan dan mendukung untuk penyelesaian pendidikan penulis. Terimakasih juga kepada istri tercinta Andi Masyitha Irwan yang senantiasa mendampingi, mendoakan, dan membantu saya dalam segala hal, serta anak-anakku yang menjadi harapan dan selalu menyenangkan hati.

Ucapan terimakasih kami dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Ketua Penasehat kami, Prof. Dr. Dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK, dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Penasehat dalam penelitian ini, yang dengan sabar dan tulus memberikan bimbingan dan terus memotivasi sejak penyusunan usulan penelitian hingga selesainya tesis ini.

Selanjutnya ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc, selaku Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin
2. Bapak Dr. dr. Noer Bachry Noor, MS, selaku Ketua Program Studi Magister Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, serta segenap Dosen dan Pegawai.
3. Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, selaku Ketua Konsentrasi Gizi Kesehatan Masyarakat PPS Universitas Hasanuddin, sekaligus telah membimbing kami dalam penelitian ini.
4. Bapak Dr. drg. A. Zulkifli Abdullah, M.Kes, selaku penguji yang telah memberikan banyak masukan dan koreksi untuk penyempurnaan tesis ini.
5. Ibu Dr. dr. Citrakesumasari, M.Kes, selaku penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran untuk penyusunan tesis ini lebih sempurna.
6. Ibu Dr. Nurhaedar Jafar, Apt, M.Kes, selaku penguji yang banyak memberi masukan dan koreksi untuk perbaikan tesis ini.
7. Bapak Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, MS, Pimpinan penulis di Program Studi Ilmu Keperawatan Universitas Hasanuddin, atas segala dukungan dan motivasi untuk penyelesaian pendidikan penulis.
8. dr. Ronald E. Lusikooy, SpB-KBD, selaku Kepala Instalasi Bedah Digestif dan Alimuddin, S.Kep, Ns, selaku Kepala Ruang Perawatan Bedah Digestif, serta seluruh Tim Dokter dan Perawat di Ruang Perawatan Bedah Digestif RS. Dr.

Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah banyak membantu dalam penelitian di ruangan tersebut.

9. Saudara Bohari, S.Gz, yang membantu saya dalam pengukuran status gizi dan analisis asupan makanan. Saudara Sukardi, S.Kep, Ns, Nurlina, S.Kep, Alimuddin, S.Kep, Ns, RN, dan Syaiful, S.Kep, Ns, CWCC selaku *Wound Care Specialist* yang membantu penulis dalam pengukuran penyembuhan luka, berdiskusi, dan membantu referensi terkait penyembuhan luka.
10. Petugas Laboratorium Klinik RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, atas kerjasamanya dalam pengukuran albumin dan hemoglobin.
11. Ucapan khusus kepada segenap Pasien dan keluarganya yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini.

Terimakasih juga untuk seluruh sahabat, keluarga, dan semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis ini. Penulis menyadari bahwa tesis ini memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan tesis ini.

Makassar, Juli 2011

Syahrul Said

## ABSTRAK

**SYAHRUL SAID.** *Hubungan Status Gizi dan Asupan Makanan dengan Penyembuhan Luka Operasi dan Lama Rawat Inap Pasien Bedah Digestif di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo* (Dibimbing oleh Nurpudji A. Taslim and Burhanuddin Bahar)

**Latar Belakang :** Status gizi memiliki peran yang penting pada penyembuhan luka dan lama rawat inap pada pasien bedah digestif.

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan status gizi pasien bedah digestif berdasarkan *Nutritional Risk Index* (NRI), Indeks Massa Tubuh (IMT), albumin dan hemoglobin dengan penyembuhan luka dan lama rawat inap.

**Metode :** Penelitian cross-sectional dilakukan pada 38 pasien yang menjalani pembedahan digestif di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. NRI diukur pada hari pertama perawatan. IMT, TSF, MAC, albumin, dan hemoglobin diukur pre dan post pembedahan. Asupan makanan diukur menggunakan Food Recall 24 jam. Adapun penyembuhan luka pasien diukur pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 post operasi.

**Hasil :** Penelitian ini menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara NRI, IMT, dan albumin dengan penyembuhan luka ( $p < 0.05$ ). Rerata lama rawat inap pada pasien dengan IMT normal ( $13.8 \pm 5.6$  hari) lebih singkat dari pasien kurus ( $27.8 \pm 17.7$  hari) dan pasien gemuk ( $22.4 \pm 11.6$  hari). Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara asupan makanan dengan penyembuhan luka. Meskipun demikian, ada kecenderungan pasien dengan asupan makanan lebih baik menunjukkan penyembuhan luka yang lebih baik.

**Kesimpulan :** Status gizi, asupan makanan, albumin, dan hemoglobin pasien memiliki peran yang penting pada penyembuhan luka dan lama rawat inap pada pasien bedah digestif di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Kata Kunci : status gizi, penyembuhan luka, lama rawat inap, albumin



## ABSTRACT

**SYAHRUL SAID.** *The Relationship of Nutritional Status and Food Intake to Surgery Wound Healing and Length of Stay of Patients undergoing Gastrointestinal Surgery in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital* (supervised by Nurpudji A. Taslim and Burhanuddin Bahar)

**Background** : Nutritional status plays an important role in wound healing and length of stay (LOS) in gastrointestinal surgery patients.

**Objective** : The study aimed to identify the relationship of nutritional status of gastrointestinal surgical patients based on *Nutritional Risk Index* (NRI), BMI, albumin and hemoglobin level to wound healing and length of stay.

**Method** : This cross-sectional study included 38 patients who undergoing gastrointestinal surgery at Wahidin Sudirohusodo Makassar Hospital. NRI was measured on admission day. BMI, TSF, MAC, albumin and hemoglobin level were measured pre and post surgery. Food intake was measured by 24 hours Food Recall. While patients wound healing was measured on the 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, and 7<sup>th</sup> day of surgery.

**Results** : The result shown significant relationship between NRI, BMI, and albumin level to wound healing ( $p < 0,05$ ). The average LOS of patients with normal BMI ( $13.8 \pm 5.6$  days) was shorter than underweight patient ( $27.8 \pm 17.7$  days) and overweight patients ( $22.4 \pm 11.6$  days). There is no significant result between food intake and wound healing. In addition, patients with a good nutrition had a good wound healing than patients with undernutrition.

**Conclusion** : Nutritional status, food intake, albumin and hemoglobin level patients play important role to wound healing and length of stay patient gastrointestinal surgery at hospital.

Keywords: nutritional status, wound healing, length of stay, albumin level.

## DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| Halaman Judul .....                                      | i    |
| Halaman Pengajuan .....                                  | ii   |
| Halaman Pengesahan .....                                 | iii  |
| Lembar Pernyataan Keaslian .....                         | iv   |
| Prakata .....  | v    |
| Abstrak .....  | viii |
| Abstract .....   | ix   |
| Daftar Isi .....   | x    |
| Daftar Tabel .....                                       | xii  |
| Daftar Lampiran .....                                    | xiii |
| <br>   |      |
| <b>BAB I</b> <b>PENDAHULUAN</b>                          |      |
| A. Latar Belakang .....                                  | 1    |
| B. Rumusan Masalah .....                                 | 4    |
| C. Tujuan Penelitian .....                               | 4    |
| D. Manfaat Penelitian .....                              | 6    |
| <br>   |      |
| <b>BAB II</b> <b>TINJAUAN PUSTAKA</b>                    |      |
| A. Definisi Malnutrisi dan Gizi Kurang .....             | 7    |
| B. Pengkajian dan Skrining Gizi .....                    | 8    |
| C. Prevalensi Gizi Kurang pada Pasien di Rumah Sakit ... | 13   |
| D. Dampak Pembedahan terhadap Status Gizi .....          | 16   |
| E. Dampak Status Gizi terhadap Hasil Pembedahan .....    | 17   |
| F. Estimasi Kebutuhan Energi dan Protein .....           | 18   |
| G. Intervensi Gizi : Pilihan dan <i>Outcome</i> .....    | 20   |
| H. Penyembuhan Luka Operasi .....                        | 23   |

|                |   |     |
|----------------|---|-----|
|                | I. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka | 28  |
|                | J. Kerangka Teori .....                             | 59  |
| <b>BAB III</b> | <b>KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>                |     |
|                | A. Kerangka Konsep .....                            | 60  |
|                | B. Hipotesis .....                                  | 61  |
| <b>BAB IV</b>  | <b>METODE PENELITIAN</b>                            |     |
|                | A. Desain Penelitian .....                          | 62  |
|                | B. Waktu dan Tempat Penelitian .....                | 62  |
|                | C. Populasi dan sampel .....                        | 62  |
|                | D. Variabel Penelitian .....                        | 64  |
|                | E. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif ..... | 64  |
|                | F. Instrumen Penelitian .....                       | 67  |
|                | G. Alur Penelitian .....                            | 68  |
|                | H. Pengolahan dan Analisa Data .....                | 69  |
| <b>BAB V</b>   | <b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b>                         |     |
|                | A. Hasil .....                                      | 71  |
|                | B. Pembahasan .....                                 | 86  |
| <b>BAB VI</b>  | <b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>                         |     |
|                | A. Kesimpulan .....                                 | 107 |
|                | B. Saran .....                                      | 108 |

Daftar Pustaka

Lampiran-lampiran

## DAFTAR TABEL

|   |     |
|---|-----|
| 1. Pengkajian dan Skrining Gizi .....   | 10  |
| 2. Variasi yang Dihubungkan dengan Semi-Starvasi dan Gizi Kurang pada Orang Sehat dan Pasien Bedah .....                                | 18  |
| 3. Karakteristik subyek berdasarkan status gizi (IMT) .....   | 72  |
| 4. Karakteristik subyek berdasarkan penyembuhan luka .....  | 73  |
| 5. Karakteristik subyek berdasarkan asupan makanan .....  | 75  |
| 6. Prevalensi Status Gizi berdasarkan IMT, Kadar Albumin, dan Hemoglobin Pasien Bedah Digestif Sebelum dan Setelah Operasi .....        | 76  |
| 7. Rerata Perbedaan Status Gizi menurut Antropometri, Kadar Albumin, dan Hemoglobin Pasien Bedah Digestif .....                         | 77  |
| 8. Rerata Kebutuhan, Asupan Makanan, dan Persentase Asupan Gizi Pasien Bedah Digestif Sebelum dan Setelah Operasi .....                 | 78  |
| 9. Analisis Perbedaan Rerata Nilai Status Gizi (Antropometri, Kadar Albumin, Hemoglobin) Sebelum Operasi pada Penyembuhan Luka ....     | 79  |
| 10. Analisis Perbedaan Rerata Nilai Status Gizi (Antropometri dan Kadar Albumin, Hemoglobin) Setelah Operasi pada Penyembuhan Luka .... | 80  |
| 11. Analisis Hubungan antara Status Gizi (IMT, Kadar Albumin, Hemoglobin) Sebelum Operasi dengan Penyembuhan Luka Operasi               | 81  |
| 12. Analisis Hubungan antara Status Gizi (IMT, Kadar Albumin, Hemoglobin) Setelah Operasi dengan Penyembuhan Luka Operasi ...           | 82  |
| 13. Analisis Perbedaan Rerata Asupan Makanan Setelah Operasi berdasarkan pada Penyembuhan Luka .....                                    | 83  |
| 14. Gambaran Lama Rawat Inap Berdasarkan IMT, Kadar Albumin, dan Hemoglobin.....  | 84  |
| 15. Analisis Hubungan antara Status Gizi berdasarkan NRI dengan Penyembuhan Luka Operasi .....  | 85  |
| 16. Protokol Nutrisi Perioperatif .....   | 105 |

## Daftar Lampiran

- Lampiran 1 Surat Persetujuan Responden
- Lampiran 2 Prosedur Pengukuran Antropometri
- Lampiran 3 Kuesioner Data Karakteristik dan Antropometri Responden
- Lampiran 4 Formulir Food Recall 24 jam
- Lampiran 5 Instrumen Pengkajian Luka
- Lampiran 6 Standar Operasional Prosedur Perawatan Luka di Ruang Perawatan Bedah Digestif RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- Lampiran 7 Master Tabel
- Lampiran 8 Surat Ijin Penelitian Balitbangda Sulawesi Selatan
- Lampiran 9 Surat Ijin Penelitian RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
- Lampiran 10 Surat Permohonan Persetujuan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG**

Malnutrisi merupakan suatu masalah yang umum terjadi pada pasien di rumah sakit, termasuk pasien bedah (Ward, 2003). Prevalensi malnutrisi pada pasien rawat inap di rumah sakit telah teridentifikasi dalam banyak studi. Pada sebuah rumah sakit di Inggris ditemukan malnutrisi sebesar 40 % (Bruun, dkk, 2004). Studi-studi yang lain menunjukkan prevalensi malnutrisi di rumah sakit berkisar 40 % sampai 59 % (Cinda, 2003). Di Indonesia, menurut Sukmaniah (2009) prevalensi malnutrisi pada pasien rawat inap pada hari pertama adalah 16 %. Pada hari perawatan ke tujuh persentase pasien yang mengalami gizi kurang dan buruk, naik menjadi 20 %.

Malnutrisi berhubungan dengan menurunnya fungsi otot, fungsi respirasi, fungsi imun, kualitas hidup, dan gangguan pada proses penyembuhan luka (Bruun, dkk, 2004). Hal ini menyebabkan meningkatnya lama rawat inap, meningkatnya biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien, dan tingginya kejadian atau risiko terjadinya komplikasi selama di rumah sakit (Cinda, 2003).

Pada pasien bedah, buruknya status gizi sebelum operasi telah dihubungkan dengan komplikasi post operasi, meningkatnya morbiditas dan mortalitas. Studi yang dilakukan oleh Cinda dkk, dikemukakan bahwa prevalensi malnutrisi pada pasien preoperasi bervariasi berdasarkan jenis operasi, yaitu dari 4 % pada pasien yang menjalani bedah vaskuler minor, hingga 18 % pada pasien bedah vaskuler mayor.

*Outcome* yang yang buruk juga ditemukan pada pasien bedah laparatomi yang masuk ke rumah sakit dengan status gizi kurang. Ditemukan hubungan yang signifikan antara status gizi dengan komplikasi post operasi, morbiditas, dan mortalitas (Ward, 2003).

Secara fisiologis, pada pasien post operasi terjadi peningkatan metabolik ekpenditur untuk energi dan perbaikan, meningkatnya kebutuhan nutrien untuk homeostasis, pemulihan, kembali pada kesadaran penuh, dan rehabilitasi ke kondisi normal (Torosian, 2004). Prosedur operasi tidak hanya menyebabkan terjadinya katabolisme, tetapi juga mempengaruhi digestif, absorpsi, dan prosedur asimilasi di saat kebutuhan nutrisi juga meningkat (Ward, 2003).

Studi observasional yang menilai status gizi dan dampaknya pada pasien bedah yang dilakukan oleh Sulistyaningrum & Puruhita (2007) menemukan semakin baik IMT, semakin cepat penyembuhan luka operasi dan semakin tinggi albumin, semakin cepat penyembuhan luka operasi. Sementara studi yang dilakukan oleh Ija (2009) menunjukkan adanya pengaruh status gizi secara signifikan terhadap penyembuhan luka dan lama rawat inap.

Studi oleh Taslim, NA pada tahun 2009, ditemukan dari 39 pasien perioperatif di Ruang Perawatan Bedah RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, sebanyak 84,6 % mengalami penurunan BB (rerata 1,72 kg), dan IMT (rerata 0,75 kg<sup>2</sup>).

Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui lebih lanjut pengaruh status gizi pada pasien bedah di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar terhadap lama rawat inap, biaya perawatan, dan penyembuhan luka operasi.



## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat ditemukan bahwa peranan nutrisi sangat penting dalam proses penyembuhan luka operasi, untuk itu dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terjadi penurunan status gizi pada pasien di Ruang Perawatan Bedah Digestif RS. Dr. Wahidin Sudirohusoso Makassar.
2. Apakah status gizi berhubungan dengan penyembuhan luka operasi dan lama rawat inap Pasien Bedah Digestif di Ruang Perawatan Bedah RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## **C. TUJUAN**

1. Tujuan Umum

Diketuinya hubungan antara status gizi dengan penyembuhan luka operasi dan lama rawat inap Pasien Bedah Digestif di Ruang Perawatan Bedah RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

## 2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya status gizi pasien bedah digestif berdasarkan *Nutritional Risk Index* (NRI) IMT, kadar albumin, dan hemoglobin sebelum dan setelah operasi di Ruang Perawatan Bedah RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- b. Diketuainya kebutuhan, asupan makanan, dan kecukupan asupan zat gizi makro (karbohidrat, protein, dan lemak) dan zat gizi mikro (vitamin A, vitamin C, Fe, dan Zn) sebelum dan setelah operasi di Ruang Perawatan Bedah Digestif RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- c. Diketuainya lama rawat inap pasien bedah digestif di Ruang Perawatan Bedah RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- d. Diketuainya hubungan status gizi berdasarkan IMT, kadar albumin, hemoglobin, dan NRI dengan penyembuhan luka dan lama rawat inap.
- e. Diketuainya hubungan kecukupan asupan zat gizi makro (karbohidrat, protein, dan lemak) dan zat gizi mikro (vitamin A, vitamin C, Fe, dan Zn) dengan penyembuhan luka

#### **D. MANFAAT PENELITIAN**

1. Hasil penelitian ini dapat menyediakan data dan menjadi bahan kajian ilmiah tentang gizi pada pasien yang mengalami hospitalisasi umumnya, dan gizi pada pasien yang menjalani pembedahan khususnya.
2. Menjadi bahan evaluasi penatalaksanaan gizi pada pasien bedah bagi instalasi gizi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
3. Memperkaya penelitian dan pengembangan ilmu gizi, khususnya mengenai pengaruh status gizi pada pasien bedah.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

Pasien dengan status gizi baik akan berespon lebih baik dan lebih cepat pulih dari penyakit dan pembedahan dibanding pasien dengan gizi buruk. Beberapa studi secara konsisten menunjukkan bahwa 30-40% pasien menunjukkan tanda-tanda gizi kurang saat masuk ke rumah sakit, dan pasien dengan status gizi sub-optimal dan normal, menurun selama berada di rumah sakit (McWhirter & Pennington, 2004). Stresor fisik dan psikososial meningkatkan resiko status gizi kurang, yang secara jelas berkaitan dengan hasil yang lebih buruk (Souba & Wilmore, 2004; Green, 2003). Dengan demikian, gizi kurang berdampak baik secara klinis, maupun finansial dan kualitas hidup pada pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit (Green, 2003).

#### **A. Definisi Malnutrisi dan Gizi Kurang**

Malnutrisi adalah suatu istilah umum yang merujuk pada [kondisi medis](#) yang disebabkan oleh [diet](#) yang tak tepat atau tak cukup. Walaupun seringkali disamakan dengan kurang gizi yang disebabkan oleh kurangnya konsumsi, buruknya absorpsi, atau kehilangan besar [nutrisi](#) atau gizi, istilah ini sebenarnya juga mencakup kelebihan gizi (*overnutrition*) yang disebabkan oleh makan berlebihan atau masuknya

[nutrien](#) spesifik secara berlebihan ke dalam tubuh. Seorang akan mengalami malnutrisi jika tidak mengonsumsi jumlah atau kualitas nutrisi yang mencukupi untuk diet sehat selama suatu jangka waktu yang cukup lama. Malnutrisi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan [kelaparan](#), [penyakit](#), dan [infeksi](#) (McCann, 2003)

Gizi kurang adalah status nutrisi tidak adekuat. Mencakup intake tidak adekuat dan meningkatnya resiko *outcome* kesehatan yang lebih buruk, melalui perubahan fungsional atau klinis yang dapat diukur. Hal ini bisa dikoreksi dengan intervensi gizi sehingga pada akhirnya dapat mengatasi tanda-tanda defisiensi, baik protein, energi atau mikronutrien.

## **B. Pengkajian dan Skrining Gizi - Bagaimana Mengenali Gizi Kurang**

Skrining nutrisi bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berkaitan dengan gizi buruk dan resiko terjadinya gizi kurang. Skrining nutrisi haruslah valid, simpel, mudah diartikan dan sensitif sehingga dapat dipergunakan secara luas dan secara konsisten diimplementasikan oleh non-spesialis. Beberapa alat skrining telah dibuat dan divalidasi (Corish, 2004). Termasuk indikator *self-reported* resiko atau tanda-tanda langsung intake buruk atau kurang (Tabel 1).

Jika skrining mengidentifikasi seseorang beresiko, maka harus dirujuk untuk melakukan pengkajian nutrisi lebih mendetail. Pengkajian nutrisi adalah proses komprehensif yang digunakan untuk mendefinisikan status nutrisi pasien, lebih dari sekedar resiko. Ini membantu dalam mengukur resiko komplikasi dan dapat digunakan untuk merencanakan dan memonitor dukungan nutrisi (Corish, 2004). (Tabel 1).

Keterbatasan skrining dan pengkajian tergantung pada data yang dilaporkan, pengukuran yang tidak akurat pada pasien *injury* atau lansia, serta terganggunya jumlah protein serum karena infeksi dan trauma. Meski demikian, faktor resiko pada tabel 1 harus dipertimbangkan secara rutin saat pengkajian dan saat *follow up* pasien sebelum dan setelah pembedahan. Petunjuk umum adalah kehilangan Berat Badan tak terencana, adalah cara tercepat dan termudah untuk mengidentifikasi resiko nutrisi (Corish, 2004).

Menurut Corish (2004), indikator utama gizi kurang adalah :

1. Kehilangan Berat Badan tak terencana :
  - a. 5% dari BB dalam sebulan
  - b. > 10% dari BB dalam 6 bulan

2. Gizi Kurang :

- a. < 80% berat badan ideal
- b. Indeks massa tubuh < 18
- c. Lingkar lengan atas < persentil ke-15

**Tabel 1 Pengkajian dan Skrining Gizi - Indikator yang Lazim Digunakan** (Corish, 2004; MNA, 2003)

| Penilaian Subyektif  | Penilaian Obyektif   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kesulitan mengakses makanan : uang, belanja, peralatan masak, persiapan, makan, mobilitas, aktivitas sehari-hari</li> <li>• Isolasi sosial, depresi, cemas</li> <li>• &lt;2 kali makan per hari</li> <li>• Konsumsi alkohol berlebih</li> <li>• Nafsu makan menurun</li> <li>• Mual, nyeri kronik</li> <li>• Gejala gastrointestinal &gt; 2 minggu</li> <li>• Muntah, diare</li> <li>• Indicator intake protein (&lt;3 kali saji/hari susu, daging, ikan,telur)</li> <li>• &lt; 2 kali saji buah dan sayur/hari</li> <li>• Penurunan BB tidak terencana</li> <li>• Intake cairan</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comorbiditas, penyakit, durasi/tingkat keparahan gejala</li> <li>• Kondisi gigi buruk, kesehatan mulut</li> <li>• Polifarmasi (&gt;3 obat perhari)</li> <li>• Disfagia, penyakit respirasi</li> <li>• Batasan diet yang dianjurkan</li> <li>• Penurunan BB tidak terencana sebanyak 10% BB dalam 6 bulan atau &gt;5% dalam sebulan</li> <li>• BB saat ini, BMI</li> <li>• Tebal lipatan kulit (TSF), Lingkar Lengan Atas (MAC)</li> <li>• Mid-arm muscle circumference (MAMC cm) = MAC (cm)-TSF (mm)x 0.314</li> <li>• Asites, retensi cairan</li> <li>• Dekubitus</li> <li>• Serum albumin &lt;35 g/d</li> </ul> |
| <p><i>Pengkajian nutrisi mengkaji status nutrisi pasien yang teridentifikasi sebagai 'beresiko'</i></p>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemeriksaan fisik</li> <li>• Riwayat – medis, sosial, nutrisi</li> <li>• Intake diet saat ini</li> <li>• Pengukuran antropometrik – BB, TB, TSF, MAC, MAMC</li> <li>• Perkiraan komposisi tubuh</li> <li>• Status fungsional – grip strength</li> <li>• Data lab – serum albumin, transferin, hitung limfosit</li> </ul>  |  |

Perhatian khusus harus diberikan pada pasien yang penyakit dan gejalanya menyebabkan meningkatnya kebutuhan dan atau mempengaruhi kebutuhan. Pengkajian mandiri BB dan TB oleh pasien tidak dapat diyakini sehingga monitoring dan dokumentasi teratur mengenai BB sangatlah penting. Penggunaan tebal lipatan kulit dan lingkaran lengan atas dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak dapat diukur secara normal (Tabel 1). Pengukuran tebal lipatan kulit dan lingkaran lengan atas yang akurat relatif sulit dan dibutuhkan pelatihan.

### **Pemeriksaan Biokimia (Laboratorium)**

Pemeriksaan laboratorium dapat mendeteksi masalah gizi pada fase awal sebelum tanda dan gejala fisik kelihatan. Umumnya, pemeriksaan rutin menunjukkan informasi mengenai kalori-protein, dengan serum albumin sebagai pemeriksaan yang paling umum digunakan untuk mendeteksi masalah gizi. Pemeriksaan dilakukan untuk menentukan kecukupan simpanan protein. Ada juga pemeriksaan yang mengukur produk hasil katabolisme protein (seperti kreatinin), dan pemeriksaan yang lain mengukur produk anabolisme protein (seperti kadar albumin, transferin, haemoglobin, hematokrit, prealbumin, retinol binding protein, dan jumlah limfosit total) (McCann, 2003).



## **Albumin**

Kadar albumin menunjukkan kadar protein dalam tubuh. Albumin membentuk lebih dari 50% total protein dalam darah dan berpengaruh terhadap sistem kardiovaskuler, karena albumin membantu mempertahankan tekanan osmotik. Perlu diingat bahwa produksi albumin berkaitan dengan metabolisme di hati dan suplai asam amino yang adekuat.

## **Hemoglobin**

Hemoglobin (Hb) merupakan komponen utama dari sel darah merah yang mentranspor oksigen. Pembentukan hemoglobin membutuhkan suplai protein yang adekuat dalam membentuk asam amino. Nilai hemoglobin membantu dalam mengkaji kapasitas oksigen darah dan berguna untuk diagnose anemia, defisiensi protein, dan status hidrasi.

## **Jumlah limfosit total**

Limfosit (leukosit) merupakan sel darah putih, sel utama yang bertanggung jawab terhadap infeksi bakteri. Leukosit bertugas untuk menghancurkan organisme sebagaimana fagositosis, yang terjadi pada perbaikan seluler.

Kejadian malnutrisi menurunkan jumlah limfosit total, mengganggu kemampuan tubuh untuk melawan infeksi. Jumlah

limfosit total digunakan untuk mengevaluasi sistem imun, dan membantu evaluasi simpanan protein. Jumlah limfosit total dapat juga terpengaruh oleh banyak kondisi medis, sehingga nilainya terbatas.

### **C. Prevalensi Gizi Kurang di Rumah Sakit**

Penurunan BB yang tidak terencana, BB kurang saat masuk Rumah Sakit, dan penurunan status nutrisi selama di Rumah Sakit, dikaitkan dengan *outcome* yang buruk (Green, 2003). Sebuah studi di Inggris pada tahun 2004 menemukan bahwa 40% dari 500 pasien masuk Rumah Sakit di 5 bagian sub-spesialis (termasuk bedah umum dan ortopedi) mengalami gizi kurang minimal tingkat ringan (BMI <20, TSF atau MAMC <percentile ke-15) (McWhirter & Pennington, 2004). Hanya 34% dari pasien yang berat badannya lebih. Hanya 48% pasien gizi kurang yang informasi gizinya terdokumentasi. Dari 112 pasien rawat inap di Rumah Sakit selama sekitar 7 hari, 64% kehilangan 5-10% BB saat mereka pulang. Saat dipulangkan, 75% pasien yang gizi kurang saat masuk menurun BB-nya dan hanya 13% yang BB meningkat.

Beberapa hal yang berperan dalam memperparah berkembangnya gizi kurang di rumah sakit :

1. Kurangnya kesadaran, pengetahuan dan pelatihan staf di semua level.
2. Persepsi bahwa penyediaan makanan dan nutrisi prioritasnya rendah dan lebih dianggap sebagai layanan pasien dibanding sebagai perawatan medis.
3. Jasa penyediaan makanan yang tidak merespon pilihan/kesukaan pasien dalam hal jenis makanan serta waktu makan dan makanan selingan.
4. Kurangnya kapasitas (makanan dan staf) di level bangsal bagi pasien yang perlu dibantu membuka paket, makan dan/atau support serta aspek sosial penting lainnya.
5. Mengambil troli atau paket makanan sebelum pasien selesai makan.
6. Puasa dan tidak makan berkali-kali karena prosedur pengobatan.
7. Tidak jelasnya mengenai siapa staf yang bertanggung jawab untuk makan pasien di bangsal.

Ada beberapa studi prospektif mengenai prevalensi penurunan BB yang terdokumentasi sebelum masuk rumah sakit. Sebuah studi mengenai 221 pasien bedah menunjukkan penurunan BB selama 1 bulan sebelum masuk RS sebanyak 26% (rerata kehilangan BB 6%), dengan 10% pasien kehilangan lebih dari 5% BB mereka (rerata kehilangan BB 10%), yang dikaitkan dengan peningkatan lama rawat inap (Corish, 2004).

Tingginya prevalensi gizi kurang saat masuk rumah sakit menunjukkan bahwa masalah ini terjadi di komunitas. Jika praktisi kesehatan menyadari kemungkinan ini, mereka mungkin mampu mencegah atau mengatasi gizi kurang sebelum masuk rumah sakit atau setidaknya memperingatkan rumah sakit bahwa pasien tersebut menderita gizi kurang (Baines & Roberts, 2001).

Sebelum dan sesudah pembedahan, praktisi kesehatan perlu memonitor secara ketat BB dan skrining *self-reported* yang ada di tabel 1. Penting untuk mendorong dan memperhatikan kebutuhan asupan energi yang tinggi. Merekomendasikan penggunaan suplemen nutrisi oral juga mungkin membantu, meski harganya mahal dan efeknya kadang tidak terlalu bagus. Rujukan ke ahli gizi untuk monitoring dan manajemen berkelanjutan harus dipertimbangkan pada pasien dengan resiko tertentu (misalnya: disfagia, masalah-masalah

pencernaan) dan bagi mereka yang mengalami penurunan BB secara bermakna.

#### **D. Dampak Pembedahan terhadap Status Gizi**

Respon yang kompleks terhadap stres fisik akibat pembedahan dan *injury*, dimediasi oleh perubahan hormonal dan sistem saraf simpatis, salah satunya adalah hipermetabolisme dan katabolisme (McWhirter & Pennington, 2004). Terdapat retensi garam dan air bermakna serta peningkatan *basal metabolic rate* dan produksi glukosa hepatic. Penyembuhan luka meningkatkan produksi glukosa sebanyak 80% dan juga membutuhkan sintesis protein (Souba & Wilmore, 2004). Lemak (jaringan adiposa) dan cadangan protein (*lean muscle mass*) dimobilisasi untuk memenuhi kebutuhan sintesis glukosa dan protein yang menghasilkan penurunan BB. Secara umum, respon katabolik meningkatkan kebutuhan energi dan protein, besar dan durasinya tergantung dari lama pembedahan (Souba & Wilmore, 2004). Studi terbaru mengatakan bahwa respon katabolik terhadap pembedahan dapat dicegah dengan intake yang adekuat (Souba & Wilmore, 2004; Green, 2003).

Intake energi dan protein adekuat penting untuk membatasi kehilangan protein dan lemak. Namun, kebanyakan pasien tidak dapat makan dengan cukup untuk memenuhi peningkatan dan/atau

mencegah penurunan BB setelah pembedahan. Masalah yang sering terjadi seperti nyeri, mual, pengobatan, mulut kering, rasa tidak nyaman di lambung dan distensi, puasa, prosedur tidak menyenangkan, ansietas, makanan yang tidak familiar dan rutinitas rumah sakit semuanya berpotensi menurunkan nafsu makan dan intake. Pasien yang tidak makan atau tidak cukup makan, cadangan protein dan lemaknya akan berkurang dengan cepat. Ini mendatangkan konsekuensi klinis yang signifikan, khususnya bagi mereka dengan gizi kurang sebelum operasi.

#### **E. Dampak status nutrisi terhadap hasil pembedahan**

Hasil positif pembedahan sangat tergantung pada mekanisme imun yang adekuat dan penyembuhan luka. Keduanya bergantung dari peningkatan sintesis protein baru, yang secara signifikan membatasi keseimbangan nitrogen negatif dan keseimbangan energi. Semi-starvasi akan terjadi dalam beberapa hari bukan beberapa minggu, jika intake tidak memenuhi kebutuhan, khususnya protein dan energi.

Konsekuensi signifikan semi-starvasi pada orang sehat diringkas dalam Tabel 2. Masalah ini juga lazim terjadi setelah pembedahan, kelihatannya gizi kurang yang berhubungan dengan pembedahan, menunjang hasil yang buruk pada pasien bedah (Tabel 2).

**Tabel 2 Variabel yang dihubungkan dengan Semi-Starvasi dan Gizi Kurang pada Orang Sehat dan Pasien Bedah**

| Semi-Starvasi  | Gizi Kurang  |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penurunan BB</li> <li>2. Ansietas, mudah marah</li> <li>3. Depresi</li> <li>4. Apatitis, malaise</li> <li>5. Penurunan fungsi organ (pencernaan, jantung, pernapasan)</li> <li>6. Penurunan fungsi termoregulasi</li> <li>7. Rusaknya imunitas</li> <li>8. Penurunan resistensi terhadap infeksi</li> <li>9. Penyembuhan luka buruk</li> <li>10. Penurunan fungsi intelektual</li> <li>11. Penurunan konsentrasi</li> <li>12. Penurunan kapasitas kerja</li> <li>13. Terhambatnya pertumbuhan</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peningkatan infeksi pasca pembedahan</li> <li>2. Terhambatnya penyembuhan luka</li> <li>3. Penurunan kualitas hidup</li> <li>4. Penurunan fungsi pencernaan</li> <li>5. Penurunan fungsi respirasi dan cardiovascular</li> <li>6. Peningkatan komplikasi (pneumonia)</li> <li>7. Peningkatan waktu pemulihan</li> <li>8. Peningkatan lama rawat</li> <li>9. Peningkatan readmission</li> <li>10. Penurunan waktu dirumah</li> <li>11. Peningkatan mortalitas</li> <li>12. Peningkatan biaya</li> </ol> |

Sumber : Souba & Wilmore, 2004

## F. Estimasi Kebutuhan Energi dan Protein

Intervensi nutrisi hanya bisa efektif jika kebutuhan energi secara akurat diperhitungkan kemudian dicapai. Pendekatan standar adalah dengan memperkirakan kebutuhan energi dari *basal energy expenditure*, menggunakan *regression equations* dan faktor stres dan aktivitas (lihat rumus di bawah). Kebutuhan energi berkisar antara 85-150 kJ/kg. Kebutuhan protein biasanya diset antara 7-8% kebutuhan energi, meskipun pasien yang sakit parah atau *injury* mungkin

membutuhkan 15-20% energi mereka dalam bentuk protein. Ini sekitar 1.5-2.0 g protein/kg BB (Souba & Wilmore, 2004). Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mengenali asam amino spesifik dan kebutuhan mikronutrien pada pasien bedah (Green, 2003).

Monitoring berkelanjutan dibutuhkan untuk mengevaluasi keakuratan kebutuhan pasien. Ini juga menjamin bahwa pasien menerima dukungan nutrisi pada tingkat yang seharusnya untuk memenuhi kebutuhan tersebut.

Estimasi *Basal Energy Expenditure* dan *Total Energy Requirement* (Thomas, 2001) :

**Estimasi kebutuhan energy** (kalori/hari) = *basal energy expenditure* +  
faktor aktivitas +faktor stres

***Basal energy expenditure*** (menurut Harris-Benedict Equations) :

Laki-laki (kalori/24 jam) =  $13.8(W) + 5(H) - 6.8(A) + 66,5$

Perempuan (kalori/24 jam) =  $9,6(W) + 1,8(H) - 4,7(A) + 65,5$

A = age (tahun)

W = weight (kg)

H = height (m)

**Faktor aktivitas** (persentase dari basal energy expenditure) :

Berbaring, immobilisasi +10%

Berbaring, duduk +15 – 20%

Beraktivitas di bangsal +25%



**Faktor stres** (persentase dari basal energy expenditure) :

|  |           |
|--|-----------|
| Pembedahan, single fraktur                         | +10%      |
| Pembedahan mayor, trauma                           | +20%      |
| Infeksi + 1-2 <sup>0</sup> C                       | +10 – 30% |
| Multiple fraktur, sepsis berat,<br>Multiple trauma | +20 – 50% |
| Luka bakar 25-90%                                  | +20-65%   |

**G. Intervensi Nutrisi – pilihan dan hasilnya**

Indikasi, pilihan dan keterbatasan dukungan nutrisi ada di Tabel 4. Aturan umumnya adalah jika pencernaan berfungsi dengan baik, maka gunakan saluran cerna. Ada sedikit bukti bahwa nutrisi parenteral lebih efektif daripada enteral, namun tentu saja lebih mahal dan dikaitkan dengan resiko lebih tinggi komplikasi serius, khususnya infeksi (Green, 2003). Ada bukti bahwa *enteral feeding* (dalam 24 jam) memiliki manfaat signifikan dibandingkan *parenteral feeding* dan enteral yang terlambat (Souba & Wilmore, 2004; Green, 2003). Memanjangnya ketiadaan nutrisi di saluran cerna mempengaruhi flora saluran cerna dan dapat berdampak pada metabolisme asam amino. Juga mengubah dan mengurangi struktur dan fungsi mukosa (Souba & Wilmore, 2004).

Ada sekian banyak produk proprietary oral dan enteral polymeric (mikronutrien utuh) yang isotonis dan seimbang nutrisinya. Jika intake energi tidak adekuat, produk ini dapat memenuhi kebutuhan makronutrien dan mikronutrien. Produk ini bebas laktosa dan biasanya mengandung 1.0 Cal/ml (4.2 kJ/ml). Juga lebih padat nutrisinya, serta lebih tinggi osmolaritas formulanya (1.5 dan 2.0 Cal/ml).

Secara umum, terdapat beberapa perbedaan antara formula-formula di atas yang menunjukkan keuntungan klinis meskipun ada beberapa variasi dalam hal kuantitas dan tipe serat dan asam lemak. Elemen hiperosmolar dan terhidrolisir ditujukan bagi pasien dengan kerusakan pencernaan dan beberapa kondisi khusus seperti gagal ginjal atau hati, perawatan kritis, atau penyakit pulmonal. Formula ini mahal dan tidak terdapat cukup bukti independen mengenai manfaat klinisnya (Thomas, 2001).

Rute pemberian makanan harus dianggap sebagai komplementer bukan kompetitif. Isu utama adalah bahwa kebutuhan nutrient terpenuhi dan pengalihan rute enteral atau parenteral secara bertahap dilakukan untuk merespon bukti yang jelas di mana seseorang mampu secara konsisten memenuhi kebutuhan intake energy melalui rute oral. Umumnya, pipa dan selang dilepas setelah

satu atau dua hari pemberian intake oral yang sangat terbatas dengan harapan bahwa pasien telah mulai makan. Kenyataannya, butuh sehari-hari atau berminggu-minggu dengan intake oral untuk memenuhi kebutuhan.

Dua studi terbaru (Keele et al, 2007; Beattie, et al, 2010) menunjukkan bukti keefektifan suplemen oral pada pasien bedah. Pasien pasca bedah digestif dengan gizi kurang dan tidak membutuhkan nutrisi enteral atau parenteral diacak untuk pemberian suplemen oral (n=43) atau diet bangsal biasa (n=43). Suplemen ini mengandung 6.3 kJ/ml dan 0.05 atau 0.06 g protein/ml. Kelompok intervensi yang menurun BB nya (2.2 versus 4.2 kg (p<0.001)), memiliki lebih sedikit komplikasi (n= 4 versus 12, p<0.05) dan lebih sedikit merasa lelah. Sebuah studi selama 10 minggu menunjukkan bahwa pasien pasca bedah malnutrisi yang menerima suplemen oral (n=52) mengalami peningkatan BB dan menunjukkan peningkatan kualitas hidup dan penggunaan antibiotik yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol (n=49) yang menerima diet normal

Ada bukti bahwa gizi kurang, khususnya pada pasien bedah, secara prospektif dikaitkan dengan peningkatan resiko *outcome* yang buruk (Souba & Wilmore,2004; Green, 2003; Keele et al, 2007). Namun, tidak ditemukan hubungan sebab akibat yang jelas dan sulit

untuk mengisolasi efek *confounding* dari proses penyakit. Ada kesenjangan bukti bahwa dukungan nutrisi akan memperbaiki *outcome* yang buruk. *Randomized control trial* yang dirancang dengan baik sangat jarang dan sulit dilakukan. Isu kunci pada banyak studi adalah terlalu sedikit dukungan nutrisi diberikan untuk waktu yang terlalu pendek dan efek potensialnya kabur. Tidak adanya bukti berkualitas tidak lalu dianggap sebagai tidak adanya efek nutrisi pada hasil pembedahan.

## H. PENYEMBUHAN LUKA OPERASI

Proses dasar biokimia dan seluler yang sama terjadi dalam penyembuhan semua cedera jaringan lunak, baik luka ulseratif kronik, seperti dekubitus dan semua ulkus tungkai; luka traumatik, misalnya laserasi, abrasi, dan luka bakar; atau luka akibat operasi.

Proses fisiologis penyembuhan luka dapat dibagi ke dalam 4 fase utama (Morison,2003) :

### 1. Respons inflamasi akut terhadap cedera

Homeostasis : vasokonstriksi sementara dari pembuluh darah yang rusak terjadi pada saat sumbatan trombosit dibentuk dan diperkuat juga oleh serabut fibrin untuk membentuk sebuah bekuan.

Respons jaringan yang rusak : jaringan yang rusak dan sel mast melepaskan histamine dan mediator lain, sehingga menyebabkan

vasodilatasi dari pembuluh darah sekeliling yang masih utuh, serta meningkatnya penyediaan darah ke daerah tersebut, sehingga menjadi merah dan hangat. Permeabilitas kapiler-kapiler darah meningkat dan cairan yang kaya akan protein mengalir ke dalam spasi interstisiel, menyebabkan edema lokal dan mungkin hilangnya fungsi di atas sendi tersebut. Leukosit polimorfonuklear (polimorf) dan makrofag mengadakan migrasi keluar dari kapiler dan masuk ke dalam daerah yang rusak sebagai reaksi terhadap agens kemotaktik yang dipacu oleh adanya cedera. Fase ini berlangsung 0 – 3 hari.

## 2. Fase destruktif

Pembersihan terhadap jaringan mati atau yang mengalami devitalisasi dan bakteri oleh polimorf dan makrofag. Polimorf menelan dan menghancurkan bakteri. Tingkat aktivitas polimorf yang tinggi hidupnya singkat saja dan penyembuhan dapat berjalan terus tanpa keberadaan sel tersebut. Meski demikian penyembuhan berhenti jika makrofag mengalami deaktivasi. Sel-sel tersebut tidak hanya mampu menghancurkan bakteri dan mengeluarkan jaringan yang mengalami devitalisasi serta fibrin yang berlebihan, tetapi juga mampu merangsang pembentukan fibroblast, yang melakukan sintesa struktur protein kolagen dan

menghasilkan sebuah factor yang dapat merangsang angiogenesis (fase III).

### 3. Fase proliferaatif

Fibroblast meletakkan substansi dasar dan serabut-serabut kolagen serta pembuluh darah baru mulai menginfiltrasi luka. Begitu kolagen diletakkan, maka terjadi peningkatan yang cepat pada kekuatan regangan luka. Kapiler-kapiler dibentuk oleh tunas endothelial, suatu proses yang disebut angiogenesis. Bekuan fibrin yang dihasilkan pada fase I dikeluarkan begitu kapiler baru menyediakan enzim yang diperlukan. Tanda-tanda inflamasi mulai berkurang. Jaringan yang dibentuk dari gelung kapiler baru, yang menopang kolagen dan substansi dasar, disebut jaringan granulasi karena penampakkannya yang granuler. Warnanya merah terang.

### 4. Fase maturasi

Epitelialisasi, kontraksi, dan reorganisasi jaringan ikat. Dalam setiap cedera yang mengakibatkan hilangnya kulit, sel epitel pada pinggir luka dan dari sisa-sisa folikel rambut, serta glandula sebacea dan glandula sudorifera, membelah dan mulai bermigrasi di atas jaringan granula baru. Karena jaringan tersebut hanya dapat bergerak di atas jaringan yang hidup, maka mereka lewat di bawah eskar atau dermis yang mengering. Apabila jaringan tersebut

bertemu dengan sel-sel epitel lain yang juga mengalami migrasi, maka mitosis berhenti, akibat inhibisi kontak. Kontraksi luka disebabkan karena miofibroblas kontraktile yang membantu menyatukan tepi-tepi luka. Terdapat suatu penurunan progresif dalam vaskularitas jaringan parut, yang berubah dalam penampilannya dari merah kehitaman menjadi putih. Serabut-serabut kolagen mengadakan reorganisasi dan kekuatan regangan luka meningkat.

#### 1. Penyembuhan luka secara intense primer

Di mana terdapat sedikit jaringan yang hilang, seperti pada luka bersih yang dibuat akibat tindakan bedah, atau paa laserasi yang tepinya dirapatkan oleh plester kulit, maka penyembuhan terjadi secara intensi primer, yaitu dengan menyatukan kedua tepi luka berdekatan dan saling berhadapan. Jaringan granulasi yang dihasilkan sangat sedikit. Dalam waktu 10 – 14 hari, reepitelialisasi secara normal sudah sempurna, dan biasanya hanya menyisakan jaringan parut tipis, yang dengan cepat dapat memudar dari warna merah muda menjadi putih. Meskipun demikian, diperlukan waktu beberapa bulan bagi jaringan untuk memperoleh kembali segala sesuatunya, seperti kekuatan regangan mereka sebelumnya.

## 2. Penyembuhan luka secara intensi sekunder

Pada luka-luka terbuka, di mana terdapat kehilangan jaringan yang signifikan, dikatakan bahwa penyembuhan terjadi secara intensi sekunder. Luka terbuka yang kronis, seperti dekubitus dan ulkus tungkai, termasuk dalam kategori ini, demikian pula halnya dengan beberapa luka yang dengan sengaja dibiarkan terbuka, seperti misalnya abses yang baru saja dilakukan drain atau sinus pilonidal yang dibiarkan terbuka.

Jaringan granulasi, yang terdiri atas kapiler-kapiler darah baru yang disokong oleh jaringan ikat, terbentuk di dasar luka dan sel-sel epitel melakukan migrasi ke pusat permukaan luka, dan dari pulau-pulau jaringan epitel yang berhubungan dengan folikel rambut, kelenjar sebacea, dan kelenjar sudorifera. Daerah permukaan luka menjadi lebih kecil akibat suatu proses yang dikenal sebagai kontraksi dan jaringan ikat disusun kembali sehingga membentuk jaringan yang bertambah kuat sejalan dengan bertambahnya waktu.



## **I. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENYEMBUHAN LUKA**

Ada banyak faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka. Secara umum terbagi menjadi faktor sistemik dan lokal. Faktor lokal adalah yang secara langsung mempengaruhi karakteristik luka itu sendiri, sedangkan faktor sistemik adalah kondisi kesehatan atau penyakit pasien yang dapat mempengaruhi kemampuan sembuh luka. Berbagai faktor tersebut saling berkaitan, dan faktor sistemik berpengaruh secara lokal terhadap penyembuhan luka.

### **1. Faktor lokal yang mempengaruhi penyembuhan**

#### **a. Oksigenasi.**

Oksigen penting untuk metabolisme sel, khususnya produksi energi ATP, dan juga penting untuk semua proses penyembuhan luka. Oksigen mencegah luka dari infeksi, mengurangi angiogenesis, meningkatkan diferensiasi keratinosit, migrasi dan reepitalisasi, meningkatkan proliferasi fibroblast dan sintesis kolagen, dan meningkatkan kontraksi luka (Rodriguez, 2008; Bishop, 2008). Selain itu, produksi kadar superoksida (faktor utama untuk oksidasi pembunuhan patogen) oleh polimorphonuclear leukosit, juga sangat bergantung pada kadar oksigen.

Karena disrupsi vascular dan konsumsi oksigen tinggi oleh sel yang metabolismenya aktif, saat baru terjadi luka, area sekitarnya mengalami kekurangan oksigen dan hipoksik. Beberapa kondisi sistemik, seperti bertambahnya usia dan diabetes, dapat merusak laju vascular, sehingga jaringan mengalami kekurangan oksigen. Dalam konteks penyembuhan, perfusi yang buruk ini menyebabkan luka menjadi hipoksik. Pada luka kronik yang hipoksik, kadar oksigennya hanya sekitar 5-20 mmHg, jauh dari nilai normal 30-50 mmHg.

Pada luka di mana oksigenasinya kurang, proses penyembuhannya terhambat. Hipoksia sementara setelah *injury* baik untuk penyembuhan luka, namun hipoksia yang memanjang atau kronis memperlambat penyembuhan luka (Rodriguez et al., 2008; Bishop, 2008). Pada luka akut, hipoksia berperan sebagai tanda yang menstimulasi berbagai aspek pada penyembuhan luka. Hipoksia dapat menginduksi sitokin dan produksi *growth factor* oleh makrofag, keratinosit, dan fibroblast. Sitokin yang diproduksi sebagai respon terhadap hipoksia yakni PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dan endotelin-1, serta promoter penting untuk

pembelahan sel, migrasi dan kemotaksis, dan angiogenesis dalam penyembuhan luka (Rodriguez, 2008).

Normalnya, pada penyembuhan luka, ROS seperti hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan superoksida ( $O_2$ ) dianggap sebagai pengirim pesan untuk menstimulasi proses kunci yang dikaitkan dengan penyembuhan luka, termasuk pergerakan sel, aksi sitokin (transduksi sinyal PDGF), dan angiogenesis. Hipoksia dan hiperoksia meningkatkan produksi ROS, tapi peningkatan kadar ROS dapat menghilangkan efek positifnya dan menyebabkan bertambahnya kerusakan jaringan (Rodriguez, 2008).

Kesimpulannya, kadar oksigen yang tepat penting untuk penyembuhan luka yang optimal. Hipoksia dibutuhkan untuk menstimulasi penyembuhan luka seperti pengeluaran growth factors dan angiogenesis, sedangkan oksigen dibutuhkan untuk menunjang jalannya proses penyembuhan (Bishop, 2008). Salah satu pilihan terapeutik yang kadang dapat mengatasi pengaruh hipoksia jaringan adalah terapi oksigen hiperbarik (Rodriguez, 2008). Meskipun terapi oksigen hiperbarik dapat menjadi penanganan efektif untuk luka hipoksik, ketersediannya terbatas.

## **b. Infeksi.**

Saat kulit terluka, mikroorganisme yang normalnya berkumpul pada permukaan kulit memperoleh akses masuk ke dalam jaringan. Infeksi dan status replikasi mikroorganisme menentukan apakah luka digolongkan menjadi terkontaminasi, kolonisasi, infeksi lokal/kolonisasi kritis, dan menyebarnya infeksi invasif. Kontaminasi adalah keadaan di mana munculnya organisme non-replikasi pada luka, sementara kolonisasi adalah munculnya mikroorganisme replikasi pada luka tanpa terjadi kerusakan jaringan. Infeksi lokal/ kolonisasi kritis adalah tahap intermediate replikasi mikroorganisme dan dimulainya respon lokal terhadap jaringan. Infeksi invasif adalah munculnya organisme replikasi dalam luka dengan *injury* host setelahnya (Edwards & Harding, 2004).

Inflamasi adalah bagian normal dari proses penyembuhan luka, dan penting untuk membunuh mikroorganisme terkontaminasi. Jika tidak terjadi dekontaminasi yang efektif, inflamasi bisa memanjang jika pemusnahan mikroorganisme tidak tuntas. Bakteri dan endotoksin dapat memperpanjang peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1) dan TNF- $\alpha$  serta memperpanjang fase

inflamasi. Jika ini berlanjut, luka bisa masuk ke tahap kronis dan gagal untuk sembuh. Inflamasi yang memanjang ini juga meningkatkan kadar matrix metalloproteases (MMPs), golongan protease yang dapat merusak ECM. Seiring dengan meningkatnya protease, terjadi penurunan kadar protease inhibitor alami. Terjadinya perubahan keseimbangan protease dapat menyebabkan growth factor yang terdapat pada luka kronik menurun drastis (Edwards & Harding, 2004). Serupa dengan proses infeksi lainnya, bakteri pada luka yang terinfeksi berbentuk biofilms, yang merupakan komunitas kompleks bakteri dalam bentuk matriks extracellular polisakarida (Edwards & Harding, 2004). Biofilms yang matang mengembangkan pelindung pada lingkungan sekitarnya dan lebih resisten pada pengobatan antibiotik yang konvensional. *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) dan  $\beta$ -haemolytic *streptococci* adalah bakteri yang biasanya terdapat luka infeksi dan non-infeksi (Edwards & Harding, 2004).

*P. aeruginosa* dan *Staphylococcus* kelihatannya memegang peranan penting pada infeksi bakteri di luka. Kebanyakan luka kronik tidak sembuh karena ada biofilms yang

mengandung *P. Aeruginosa*, sehingga melindungi bakteri dari aktivitas fagosit untuk menyerang polymorphonuclear neutrophils (PMNs). Mekanisme ini dapat menjelaskan gagalnya antibiotic sebagai pengobatan luka kronik.

## **2. Factor Sistemik Yang Mempegaruhi Penyembuhan**

### **a. Usia.**

Populasi lansia (orang berusia 60 tahun ke atas) bertumbuh lebih cepat dari kelompok usia yang lain (World Health Organization, WHO), dan meningkatnya usia adalah faktor resiko utama bagi terhambatnya penyembuhan luka. Banyak studi hewan dan klinis pada tingkat seluler dan molekuler telah mengkaji perubahan yang terkait dengan usia dan terhambatnya penyembuhan luka. Efek lanjut usia menyebabkan terlambatnya penyembuhan luka secara sementara, namun bukanlah hambatan aktual dalam arti kualitas penyembuhan. Terlambatnya penyembuhan luka pada lansia dikaitkan dengan perubahan respon inflamasi seperti terlambatnya infiltrasi sel T ke dalam area luka dengan perubahan produksi chemokine dan penurunan kapasitas fagosit makrofag. Terlambatnya epitelisasi, sintesis kolagen, dan angiogenesis juga ditemukan pada tikus tua dibanding

pada tikus muda (Swift, 2001). Secara umum ada perbedaan global penyembuhan luka antara lansia dan orang berusia muda. Review tentang perubahan terkait penuaan pada kemampuan penyembuhan luka menunjukkan bahwa dalam tiap tahap penyembuhan ada proses penuaan, termasuk meningkatnya agregasi platelet, meningkatnya sekresi mediator inflamasi, terlambatnya infiltrasi makrofag dan limfosit, rusaknya fungsi makrofag, penurunan sekresi growth factors, terlambatnya re-epitelisasi, terlambatnya angiogenesis dan deposisi kolagen, berkurangnya pertukaran kolagen dan remodelling, serta penurunan kekuatan luka (Gosain & DiPietro, 2004).

Berbagai pengobatan untuk mengurangi terhambatnya penyembuhan akibat penuaan telah dipelajari. Menariknya, olahraga ditemukan dapat meningkatkan luka kutaneus pada lansia dan tikus tua, peningkatan ini dikatkan dengan penurunan kadar sitokin proinflamasi pada jaringan luka. Respon penyembuhan luka mungkin berkaitan dengan olahraga yang menginduksi respon anti inflamasi pada luka .

## **b. Hormon sex pada lansia.**

Hormon sex berperan dalam defisit penyembuhan luka akibat penuaan. Dibandingkan dengan lansia wanita, lansia pria menunjukkan keterlambatan penyembuhan luka akut. Sebagian penjelasan adalah bahwa estrogen wanita (estrone dan  $17\beta$ -estradiol), androgen pria (testosterone dan  $5\alpha$ -dihydrotestosterone, DHT) dan steroid precursor dehydroepiandrosterone (DHEA) memiliki efek yang signifikan terhadap proses penyembuhan (Gilliver, 2007). Hardman dan Ashcroft baru-baru ini menemukan bahwa perbedaan ekspresi gen pada luka antara pria muda dan lansia adalah pada regulasi estrogen. Estrogen mempengaruhi penyembuhan luka dengan mengatur berbagai jenis gen yang dikaitkan dengan regenerasi, produksi matrix, inhibisi protease, fungsi epidermal, dan gen yang berhubungan dengan inflamasi. Beberapa studi menunjukkan bahwa estrogen dapat mengatasi keterlambatan penyembuhan luka pada pria dan wanita, sementara androgen mengatur penyembuhan luka kutaneus secara negatif (Gilliver, 2007).



### c. Stress.

Stress besar dampaknya terhadap kesehatan manusia dan perilaku sosial. Banyak penyakit seperti penyakit cardiovascular, kanker, luka yang tidak sembuh, dan diabetes dikaitkan dengan stress. Berbagai studi menunjukkan bahwa stress menginduksi terhambatnya keseimbangan imun neuroendokrin yang akhirnya berdampak pada kesehatan (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005). Patofisiologi dampak stress pada deregulasi sistem imun terutama melalui sistem hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) dan axis symphatetic-adrenal medulla atau sistem saraf simpatis (Godbout & Glaser, 2006).

Studi pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa stress psikologis menyebabkan keterlambatan pada penyembuhan luka. *Caregiver* pasien Alzeimer dan mahasiswa yang mengalami stress akademik selama ujian menunjukkan keterlambatan penyembuhan luka. Axis simpatis-adrenal medulla dan hipotalamic-pituitary-adrenal mengatur produksi hormon adrenal dan pituitary. Hormonnya adalah hormon adrenokortikotrophic, kortisol dan prolaktin, dan katekolamin (epinefrin dan norepinefrin). Stress meningkatkan glukokortikoid

(GCs) dan mengurangi kadar proinflamasi sitokin IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  pada luka. Stress juga mengurangi ekspresi IL-1 $\alpha$  dan IL-8 pada luka, dimana keduanya adalah chemoattractants yang diperlukan untuk fase inflamasi awal penyembuhan luka (Godbout & Glaser, 2006). GC juga mempengaruhi sel imun dengan menekan diferensiasi dan proliferasi, mengatur transkripsi gen, dan mengurangi ekspresi molekul adhesi sel yang terlibat dalam trafficking sel imun. Kortisol GC berfungsi sebagai agen antiinflamasi dan memodulasi respon imun mediasi Th-1 yang penting pada fase awal penyembuhan. Sehingga stress menghambat imunitas normal sel yang mengalami luka, dan menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan (Godbout & Glaser, 2006).

Stressor dapat menyebabkan status emosional yang negatif seperti cemas dan depresi yang akhirnya berdampak pada proses fisiologis dan/atau pola perilaku yang mempengaruhi status kesehatan. Di samping efek langsung kecemasan dan depresi pada fungsi endokrin dan imun, individu yang mengalami stress juga cenderung memiliki kebiasaan yang tidak sehat termasuk pola tidur yang buruk, nutrisi tidak adekuat, kurang olahraga, dan kemungkinan lebih

besar mengkonsumsi alkohol, rokok dan obat-obatan. Semua faktor tersebut dapat berpengaruh negatif terhadap respon penyembuhan.

**d. Diabetes.**

Diabetes mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Seseorang yang menderita diabetes menunjukkan hambatan dalam penyembuhan luka akut. Terlebih lagi, populasi ini rentan mengalami luka kronik di kaki yang tidak sembuh akibat diabetes (DFU), yang diperkirakan dialami oleh sekitar 15% dari seluruh pasien diabetes. DFU adalah komplikasi serius diabetes, dan 89% di antaranya harus diakhiri dengan amputasi tungkai bawah. Hambatan penyembuhan DFU dan luka kutaneus akut pada pasien diabetes melibatkan serangkaian mekanisme patofisiologi yang kompleks. DFU, seperti penyakit vena stasis dan luka kronik yang tidak sembuh lainnya, selalu disertai dengan hipoksia. Hipoksia memanjang, akibat perfusi dan angiogenesis yang tidak memadai, menghambat penyembuhan luka. Hipoksia merupakan respon inflamasi awal, dan memperpanjang *injury* dengan meningkatkan kadar oksigen radikal. Hiperglikemia juga bisa meningkatkan stress oksidatif jika produksi ROS melebihi kapasitas oksidasi (Vincent, 2004).

Pembentukan produk akhir glycation (AGE) dibawah hiperglikemia dan interaksi dengan reseptor (RAGE) dikaitkan dengan terhambatnya penyembuhan luka tikus diabetik. Kadar metalloprotease yang tinggi ditemukan pada luka ulcer diabetic, dan kadar MMP pada cairan luka kronik juga 60 kali lebih tinggi dibanding pada luka akut. Peningkatan aktivitas protease menyebabkan kerusakan jaringan dan menghambat proses perbaikan normal.

Beberapa fungsi disregulasi sel terlibat dalam luka diabetic seperti imunitas defektif sel T, defek pada kemotaksis leukosit, fagositosis dan kapasitas bakterisidal, dan disfungsi sel epidermal dan fibroblast. Defek-defek tersebut berperan atas pembasmian bakteri yang tidak adekuat dan terlambatnya atau terganggunya penyembuhan pada individu diabetic. Seperti uraian diatas, hipoksia berperan dalam terlambatnya penyembuhan DFU, dan luka diabetik menunjukkan angiogenesis yang tidak adekuat. Berbagai studi yang mengkaji mekanisme dibalik penurunan vasculature pada luka diabetik menunjukkan bahwa mobilisasi EPC terhambat dan kadar VEGF, factor pro-angiogenic utama di luka, menurun pada kondisi diabetic. Terapi stem sel ditujukan untuk menginduksi

EPC atau BM-MSC yang menunjukkan hasil yang menjanjikan pada luka diabetic yang tak kunjung sembuh pada hewan dan clinical trial. Pada studi hewan, restorasi terapeutik VEGF menunjukkan perbaikan signifikan pada.

Neuropati pada pasien diabetic mungkin berkontribusi pada penyembuhan luka. Neuropeptida seperti saraf growth factor, dan gen calcitonin relevan dengan penyembuhan luka karena meningkatkan kemotaksis sel, menginduksi produksi growth factor, dan menstimulasi proliferasi sel. Penurunan neuropeptida dikaitkan dengan formasi DFU. Selain itu, saraf sensoris berperan dalam modulasi mekanisme pertahanan imun dengan denervasi kulit yang menunjukkan penurunan infiltrasi leukosit.

Singkatnya, terhambatnya penyembuhan yang terjadi pada pasien diabetic melibatkan hipoksia, disfungsi fibroblast dan sel epidermal, kerusakan angiogenesis dan neurovaskularisasi, kadar metalloprotease yang tinggi, kerusakan ROS dan AGE, penurunan resistensi imun, dan neuropati.

#### e. Pengobatan.

Beberapa obat, seperti yang menghambat formasi bekuan atau fungsi platelet, atau respon inflamasi dan proliferasi sel, dapat mempengaruhi penyembuhan luka. Dibawah ini adalah beberapa obat yang sering digunakan yang berdampak pada penyembuhan, termasuk steroid glukokortikoid, obat-obat non steroid antiinflamasi, dan obat kemoterapi.

**Steroid Glukokortikoid:** Glukokortikoid steroid (GC), yang biasanya digunakan sebagai agen anti-inflamasi, digunakan untuk menghambat perbaikan luka melalui efek global anti-inflamasi dan supresi respon luka selular termasuk proliferasi fibroblast dan sintesis kolagen. Steroid sistemik menyebabkan luka sembuh dengan granulasi jaringan yang tidak komplit dan berkurangnya kontraksi luka (Franz *et al.* 2007). Glukokortikoid juga menghambat produksi factor penginduksi hipoksia-1 (HIF-1), factor transkripsi utama dalam penyembuhan luka. Selain efeknya pada penyembuhan, kortikosteroid sistemik dapat meningkatkan resiko infeksi luka. Jika kortikosteroid sistemik menghambat perbaikan luka, aplikasi topical menghasilkan efek yang cukup berbeda. Obat

kortikosteroid topical dosis rendah pada luka kronik dapat meningkatkan penyembuhan luka, mengurangi nyeri dan eksudat, serta menekan hipergranulasi formasi jaringan pada 79% kasus. Meskipun efek positifnya terbukti, monitoring ketat perlu untuk mencegah potensi meningkatnya resiko infeksi pada penggunaan lama.

**Obat Non-steroid anti-inflamasi:** NSAID seperti ibuprofen banyak digunakan untuk pengobatan inflamasi, rheumatoid arthritis dan manajemen nyeri. Aspirin dosis rendah, karena fungsi anti-platelet nya, sering digunakan sebagai terapi preventive untuk penyakit kardiovaskular tapi bukan sebagai obat anti-inflamasi. Hanya sedikit data yang menunjukkan bahwa penggunaan NSAID jangka pendek mempengaruhi penyembuhan secara negatif. Namun, pertanyaan mengenai apakah NSAID jangka panjang mempengaruhi penyembuhan luka tetap muncul. Pada hewan, penggunaan ibuprofen secara sistemik menunjukkan efek anti proliferasi pada penyembuhan luka, sehingga jumlah fibroblast menurun, melemahkan breaking strength, mengurangi kontraksi luka, menghambat epitelisasi (Krischak, 2007), dan terhambatnya angiogenesis. Efek aspirin dosis rendah terhadap

penyembuhan tidak terlalu jelas. Rekomendasi klinis menyarankan, untuk mencegah efek anti platelet, pasien harus menghentikan NSAID selama periode waktu yang setara dengan 4-5 kali paruh waktu obat sebelum pembedahan. Namun mayoritas pasien bedah tidak mengkonsumsi NSAID saat perbaikan luka. Pengecualian pada pasien jantung, aspirin dosis rendah harus dipertahankan karena resiko berat kejadian kardiovaskular. Pada aplikasi topical NSAID di permukaan luka kronik, penggunaan local busa ibuprofen memberikan kelembaban pada penyembuha luka, mengurangi nyeri luka temporer dan persisten, dan menguntungkan dalam penyembuhan luka kronik di vena tungkai.

**Obat kemoterapi:** mayoritas obat kemoterapi dibuat untuk menghambat metabolisme sel, pembelahan cepat sel dan angiogenesis dan menghambat berbagai jalan yang penting untuk perbaikan luka. Obat-obatan ini menghambat sintesis DNA, RNA atau protein yang menyebabkan berkurangnya fibroplasias dan neurovaskularisasi luka (Franz, 2007). Obat kemoterapi menunda migrasi sel ke luka, menurunkan formasi awal matriks luka, menurunkan produksi kolagen, menghambat proliferasi fibroblast dan kontraksi luka (Franz, 2007). Selain itu,



agen ini melemahkan fungsi imun pasien, dan menghambat fase inflamasi penyembuhan luka dan meningkatkan resiko infeksi luka. Kemoterapi menginduksi neutropenia, anemia dan thrombositopenia, dan luka menjadi rentan infeksi, menyebabkan sedikit oksigen sampai ke luka, dan pasien rentan mengalami perdarahan pada luka.

Terlambatnya penyembuhan luka karena obat kemoterapi seperti adriamycin terjadi ketika obat diberikan sebelum pembedahan atau dalam 3 minggu setelah pembedahan. Ditambah lagi, kadar albumin dan haemoglobin rendah setelah pembedahan, penyakit tahap lanjut, dan penggunaan electrocautery adalah semua factor resiko bagi perkembangan komplikasi luka.

Generasi terbaru kemoterapi tumor adalah angiogenesis inhibitor, seperti bevacisumab, adalah fragmen antibody yang menetralkan VEGF. Terapi ini bekerjasama dengan kemoterapi tradisional untuk membatasi suplai darah ke tumor, mengurangi kemampuannya untuk tumbuh. Implikasi penyembuhan luka, termasuk peningkatan dehiscence luka, ditemukan pada pasien dengan angiogenesis inhibitor. Kebanyakan pasien dengan inhibitor angiogenesis juga menggunakan kemoterapi

tradisional, sehingga sulit menentukan apakah hanya angiogenesis inhibitor saja yang menghambat penyembuhan. Namun, rekomendasi terbaru menyarankan penghentian angiogenesis inhibitor pada semua prosedur pembedahan.

**f. Obesitas.**

Prevalensi obesitas terus meningkat pada orang dewasa, anak-anak, dan remaja di Amerika Serikat, menurut survey terbaru lebih dari 30% orang dewasa dan 15% anak-anak dan remaja digolongkan sebagai obese (Center for Disease Control & Prevention, CDC). Obesitas dikenal meningkatkan resiko berbagai penyakit diantaranya penyakit jantung koroner, diabetes tipe 2, kanker, hipertensi, dislipidemia, stroke, sleep apnea, masalah respirasi, dan terhambatnya penyembuhan luka. Pasien obese sering menghadapi komplikasi luka seperti infeksi luka, dehiscence, pembentukan hematoma dan seroma, luka tekan, dan venous ulcer (Wilson & Clark, 2004). Meningkatnya frekuensi komplikasi luka ditemukan pada pasien yang menjalani pembedahan bariatric atau non-bariatric. Insidens infeksi luka bedah lebih banyak terjadi pada pasien obese. Kebanyakan komplikasi ini mungkin merupakan hasil dari hipoperfusi dan iskemia yang terjadi pada jaringan adipose

subkutan. Kondisi ini dapat disebabkan oleh penurunan laju hantaran antibiotic. Pada luka bedah, meningkatnya tekanan di tepi luka yang biasanya ditemukan pada pasien obese juga berperan dalam dehiscence luka. Tekanan luka meningkatkan tekanan jaringan, mengurangi mikroperfusi dan ketersediaan oksigen ke luka (Wilson & Clark, 2004).

Meningkatnya tekanan luka atau pressure-related injury pada orang yang obese juga dipengaruhi oleh hipovascularitas, dimana perfusi yang buruk membuat jaringan lebih rentan terhadap jenis injury ini. Selain itu, sulitnya atau tidak mampunya pasien obese menggerakkan tubuh juga meningkatkan resiko pressure related injury. Ditambah lagi, lipatan kulit menjadi tempat berkumpulnya mikroorganisme khususnya di area lembab dan berperan dalam terjadinya infeksi dan kerusakan jaringan. Lecet karena kontak antar kulit menimbulkan luka. Karena semua factor diatas, orang obese rentan mengalami keterlambatan penyembuhan luka (Wilson & Clark, 2004).

Selain factor local, factor sistemik juga berperan penting dalam terhambatnya penyembuhan luka dan terjadinya komplikasi luka pada pasien obese. Obesitas bisa dihubungkan

dengan stress, cemas dan depresi, semua situasi yang dapat menyebabkan rusaknya respon imun (Wilson & Clark, 2004).

Fungsi jaringan adipose utamanya sebagai penyimpan kalori. Namun, penemuan terbaru menunjukkan bahwa jaringan adipose mengeluarkan berbagai macam substansi bioaktif yang secara kolektif dinamakan adipokin. Adiposit dan makrofag didalam jaringan adipose memproduksi molekul bioaktif termasuk sitokin, kemokin, dan hormon like factor seperti leptin, adiponectin dan resistin.

Adipokin memiliki dampak yang besar terhadap respon inflamasi dan imun. Pengaruh negative adipokin terhadap respon imun sistemik kelihatannya mempengaruhi proses penyembuhan, meski bukti langsung akan hal ini kurang. Rusaknya fungsi sel mononuclear darah perifer, turunnya proliferasi limfosit dan perubahan kadar sitokin perifer ditemukan pada obesitas. Yang penting, berbagai perubahan yang terjadi pada fungsi imun perifer akibat obesitas bisa membaik jika berat badan menurun.

**g. Konsumsi alcohol.**

Bukti klinis dan experiment hewan menunjukkan bahwa alcohol merusak penyembuhan luka dan meningkatkan insidens

infeksi. Efek alcohol terhadap penyembuhan sesuai secara klinis, dimana lebih dari setengah trauma di unit gawat darurat melibatkan alcohol akut atau kronik. Konsumsi alcohol mengurangi resistensi dan intoksikasi alcohol saat terjadi injury adalah factor resiko yang meningkatkan infeksi luka (Choudry & Chaudry, 2006). Beberapa studi telah menunjukkan efek alcohol terhadap mekanisme pertahanan tubuh, meskipun keakuratan efek tergantung pada pola paparan alcohol (pengguna alcohol kronik vs akut, jumlah yang dikonsumsi, durasi konsumsi, waktu mulai mengkonsumsi alcohol, dan berhenti konsumsi alcohol). Review terbaru oleh Greiffenstein dan Molina mengenai perubahan host defense karena alcohol setelah injury traumatic menemukan bahwa umumnya penggunaan alcohol jangka pendek menyebabkan supresi pelepasan sitokin pro-inflamasi. Jumlah infeksi post injury yang lebih tinggi berhubungan dengan penurunan fungsi fagosit dan neutrofil pada penggunaan alcohol jangka pendek.

Selain meningkatnya insidens infeksi, terpapar etanol juga mempengaruhi fase proliferasi penyembuhan. Pada model murine, terpapar dosis tunggal alcohol yang menyebabkan kadar alcohol darah 100 mg/dl (diatas batas legal di

kebanyakan Negara bagian di Amerika Serikat) mengganggu re-epitalisasi, angiogenesis, produksi kolagen dan penutupan luka (Radek, 2008). Kerusakan paling signifikan pada angiogenesis luka, yang berkurang hingga 61% setelah terpapar dosis tunggal etanol. Penurunan kemampuan angiogenesis karena penurunan ekspresi reseptor VEGF dan pengurangan ekspresi nuclear HIF-1 alpha pada sel endothelial (Radek, 2008). Penurunan kapasitas vaskularitas luka karena etanol menyebabkan hipoksia luka dan stress oksidatif (Radek, 2008). Restorasi jaringan penghubung juga dipengaruhi oleh paparan etanol akut, dan menyebabkan penurunan produksi kolagen serta perubahan keseimbangan protease pada luka (Radek, 2008). Kesimpulannya, konsumsi etanol akut dapat menyebabkan terhambatnya penyembuhan luka dengan merusak respon inflamasi awal, menghambat penutupan luka, produksi kolagen dan angiogenesis, dan mempengaruhi keseimbangan luka.

Seperti disebutkan di atas, respon tubuh terhadap konsumsi alcohol kronik kelihatannya berbeda dengan konsumsi alcohol kronik. Data klinis menunjukkan bahwa paparan alcohol kronik menyebabkan terhambatnya

penyembuhan luka dan meningkatkan kerentanan tubuh terhadap infeksi, tapi detail mekanisme mengenai efek ini butuh investigasi lebih mendalam.

#### **h. Smoking.**

Telah lama diketahui bahwa rokok meningkatkan resiko penyakit jantung dan vascular, stroke, penyakit paru kronik, dan berbagai jenis kanker. Begitu juga dengan efek negative rokok terhadap penyembuhan luka sudah lama diketahui (Ahn *et al*, 2008). Setelah pembedahan, pasien yang merokok menunjukkan keterlambatan penyembuhan luka dan peningkatan berbagai komplikasi seperti infeksi ruptur luka, kebocoran anostomic, nekrosis flap dan luka, epidermolysis dan penurunan kekuatan tensile luka (Ahn, 2008). Masalah kosmetik juga memberat pada perokok, dan pembedahan rekonstruksi dan plastic juga sulit dilakukan pada pasien yang menolak berhenti merokok. Hampir 4000 substansi pada asap rokok telah teridentifikasi, dan beberapa menunjukkan dampak negative terhadap penyembuhan (Ahn *et al.*, 2008). Kebanyakan studi berfokus pada efek nikotin, karbon monoksida, dan hydrogen sianida dari rokok. Nikotin merusak suplai oksigen dengan menginduksi iskemia jaringan, karena

nikotin menurunkan aliran darah ke jaringan melalui efek vasokonstriksi (Ahn *et al.*, 2008). Nikotin menstimulasi aktivitas saraf simpatis yang menyebabkan pelepasan epinefrin sehingga terjadi vasokonstriksi perifer dan penurunan perfusi darah jaringan. Nikotin juga meningkatkan viskositas darah dengan menurunkan aktivitas fibrinolitik dan augmentasi adhesive platelet. Selain efek nikotin, karbon monoksida dan asap rokok juga menyebabkan hipoksia jaringan. Karbon monoksida berikatan dengan haemoglobin dengan afinitas 200 kali lebih besar daripada oksigen, sehingga terjadi penurunan fraksi haemoglobin oksigenasi pada darah. Hydrogen sianida, komponen asap rokok lain yang banyak dipelajari, merusak metabolisme oksigen sel sehingga terjadi penurunan konsumsi oksigen di jaringan. Selain efek-efek langsung terhadap jaringan ini, rokok meningkatkan resiko pasien terhadap atherosclerosis dan penyakit paru obstruksi kronik, dua kondisi yang dapat juga menurunkan tekanan oksigen jaringan (Ahn *et al.*, 2008).

Beberapa tipe sel dan proses penting dalam penyembuhan dipengaruhi oleh asap rokok. Pada fase inflamasi, rokok menyebabkan rusaknya migrasi sel darah putih sehingga hanya sedikit monosit dan makrofag pada luka serta



menurunnya aktivitas bakterisidal neutrofil. Fungsi limfosit, sitoksisitas sel natural killer, dan produksi IL-1 semua menurun, dan makrofag sensing bakteri gram negative juga terhambat (Ahn *et al.*, 2008). Efek ini menyebabkan penyembuhan luka jelek dan meningkatnya resiko infeksi luka oportunistik.

Selama fase proliferasi penyembuhan luka, terpapar rokok menurunkan migrasi fibroblast dan proliferasi, menurunkan kontraksi luka, menyulitkan regenerasi epitelial, menurunkan produksi matrix ekstraseluler, dan mengganggu keseimbangan protease (Ahn *et al.*, 2008).

Secara farmakologis, pengaruh rokok terhadap penyembuhan luka sangat kompleks dan bukan hanya nikotin atau komponen lain sendiri yang bisa menjelaskan efek rokok terhadap luka. Yang pasti adalah berhenti merokok dapat memperbaiki dan mengurangi infeksi luka. Bagi pasien bedah yang sulit menghentikan kebiasaan merokok, menggunakan transdermal patch selama periode preoperatif mungkin membantu. Sebuah studi menunjukkan bahwa penggunaan nikotin transdermal patch sebagai pengganti nikotin sebagai terapi berhenti merokok dapat meningkatkan sintesis kolagen tipe I pada luka. Selain efek negatif rokok, beberapa studi

terbaru menyarankan bahwa dosis rendah nikotin meningkatkan angiogenesis dan mempercepat penyembuhan

**i. Nutrisi.**

Lebih dari 100 tahun, nutrisi dianggap sebagai factor terpenting yang mempengaruhi penyembuhan luka. Sangat jelas bahwa malnutrisi atau defisiensi nutrient khusus dapat berdampak besar terhadap penyembuhan luka setelah trauma dan pembedahan. Pasien dengan luka kronik mengalami yang defisiensi nutrisi kadang membutuhkan nutrient khusus. Metabolisme energy, karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan mineral semuanya bisa mempengaruhi proses penyembuhan (Arnold & Barbul, 2006).

**Karbohidrat, protein dan asam amino:** Karbohidrat dan lemak adalah sumber energy utama dalam proses penyembuhan luka glukosa adalah sumber bahan bakar utama untuk menciptakan ATP sel sehingga memberikan energi untuk angiogenesis dan deposisi jaringan baru. Penggunaan glukosa sebagai sumber sintesis ATP sangat penting dalam mencegah depleksi asam amino lainnya dan substrat protein (Arnold & Barbul, 2006).

Protein adalah factor nutrien terpenting yang mempengaruhi penyembuhan luka. Defisiensi protein dapat mengganggu pembentukan kapiler, proliferasi fibroblast, sintesis proteoglycan, sintesis kolagen, dan remodelling luka. Defisiensi protein juga mempengaruhi sistem imun, dengan penurunan fagositosis leukosit dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Kolagen adalah komponen protein utama dari jaringan penghubung dan terdiri dari glisin, prolin, dan hydroxyproline. Sintesis kolagen membutuhkan hidroksilasi lisin dan prolin, dan kofaktor seperti besi ferrous dan vitamin C. Terhambatnya penyembuhan luka akibat dari defisiensi dari salah satu kofaktor ini (Campos *et al.*, 2008).

Arginin adalah asam amino semi-essential yang dibutuhkan selama periode pertumbuhan maksimal, stress berat, dan injuri. Arginin memiliki banyak efek pada tubuh termasuk modulasi fungsi imun, penyembuhan luka, sekresi hormone, tonus vascular dan fungsi endothelial. Arginin juga merupakan precursor proline, dan kadar arginin yang cukup dibutuhkan untuk menunjang deposisi kolagen, angiogenesis dan kontraksi luka (Campos *et al.*, 2008).

Glutamine adalah asam amino yang banyak tersimpan di plasma dan merupakan sumber utama energy metabolic untuk proliferasi sel seperti fibroblast, limfosit, sel epithelial, dan makrofag (Campos *et al.*, 2008; Arnold & Barbul, 2006). Konsentrasi serum glutamin berkurang setelah pembedahan, trauma, dan sepsis, dan suplementasi asam amino ini meningkatkan keseimbangan nitrogen dan mengurangi immunosupresi (Campos *et al.*, 2008). Glutamine berperan penting dalam menstimulasi respon imun inflamasi yang terjadi di awal penyembuhan (Arnold & Barbul, 2006). Supplement glutamine oral telah terbukti meningkatkan wound breaking strength dan untuk meningkatkan kadar kolagen matur.

**Asam lemak:** lipid digunakan sebagai nutrisi pendukung bagi pasien bedah atau kritis untuk memenuhi kebutuhan energy dan sebagai bahan bakar penyembuhan luka dan perbaikan jaringan. Polyunsaturated fatty acid (PUFA), yang tidak bisa tersintesis *de novo* oleh mamalia, terdiri atas 2 famili, n-6 (omega-6, terdapat pada minyak kacang kedelai) dan n-3 (omega-3, ditemukan pada minyak ikan). Minyak ikan telah dikeanal luas bermanfaat bagi kesehatan karena asam lemak omega-3 seperti lemak eicosapentaenoic (EPA) dan lemak

docosahexaenoic (DHA). Efek asam lemak omega-3 pada penyembuhan luka belum terbukti. Omega-3 mempengaruhi produksi sitokin pro-inflamasi, metabolisme sel, ekspresi gen dan angiogenesis pada luka. Manfaat utama asam lemak omega-3 adalah kemampuannya meningkatkan fungsi imun sistemik tubuh, sehingga mengurangi komplikasi infeksi dan meningkatkan angka survival (Arnold & Barbul, 2006).

**Vitamin, mikronutrisi dan *trace element*:** Vitamin C (asam ascorbic-L), A (retinol) dan E (tocopherol) menunjukkan efek anti-inflamasi dan antioksidan. Vitamin C banyak fungsinya dalam penyembuhan luka, dan defisiensi vitamin ini mendatangkan berbagai efek terhadap perbaikan jaringan. Defisiensi vitamin C menyebabkan terhambatnya penyembuhan, dan dikaitkan dengan penurunan sintesis kolagen dan proliferasi fibroblast, penurunan angiogenesis, dan peningkatan kekakuan pembuluh kapiler. Defisiensi vitamin C juga merusak respon imun dan meningkatkan kerentanan terhadap luka infeksi (Arnold & Barbul, 2006; Campos et al., 2008). Serupa dengan defisiensi vitamin A yang menyebabkan terhambatnya penyembuhan luka. Property biologis vitamin A mencakup aktivitas anti oksidan, peningkatan proliferasi

fibroblast, modulasi proliferasi dan diferensiasi seluler, peningkatan sintesis kolagen dan hyaluronate, penurunan MMP- mediated extracellular matrix degradation. Vitamin E, sebuah antioksidan, mempertahankan dan menstabilkan integritas membrane selular dengan memberikan proteksi terhadap rusaknya oksidasi. Vitamin E juga berperan dalam anti-inflamasi dan menurunkan formasi scar berlebih pada luka kronik. Experimenten pada hewan menunjukkan bahwa suplemen vitamin E bermanfaat bagi penyembuhan luka (Arnold & Barbul, 2006)., dan vitamin E topical telah dipromosikan sebagai anti scar. Namun, studi klinis gagal membuktikan manfaat vitamin E dalam penyembuhan luka pada manusia.

Beberapa mikronutrien terbukti bermanfaat dalam perbaikan luka. Magnesium berfungsi sebagai cofactor berbagai enzim yang terlibat dalam sintesis protein dan kolagen, sedangkan copper dibutuhkan untuk cofactor oksidasi sitokrom, untuk dismutase superoksida antioksidan sitosolic, dan bagi kolgen cross-linking optimal. Zinc adalah cofactor polymerase DNA dan RNA, dan defisiensi zinc menyebabkan kerusakan signifikan dalam penyembuhan luka. Besi dibutuhkan untuk hydroxylasi proline dan lisin, dan hasilnya, defisiensi besi berat

mengakibatkan terhambatnya produksi kolagen (Arnold & Barbul, 2006; Campos et al., 2008).

Seperti disebutkan diatas, kebutuhan nutrisi luka bersifat kompleks, sehingga dukungan nutrisi akan bermanfaat bagi penyembuhan luka kronik dan akut. Studi klinis terbaru menguji efek suplemen protein yang diperkaya arginin, vitamin C, vitamin E dan zinc terhadap luka tekan yang kronik dan terbukti bahwa suplemen nutrisi berenergi tinggi ini memperbaiki penyembuhan (Heyman et al., 2008). Kesimpulannya, protein, karbohidrat, arginin, glutamin, asam lemak polyunsaturated, vitamin A, vitamin C, vitamin E, magnesium, copper, zinc, dan besi berperan penting dalam penyembuhan luka dan defisiensi vitamin-vitamin tersebut akan mempengaruhi penyembuhan. Studi lebih lanjut dibutuhkan untuk lebih memahami bagaimana nutrisi mempengaruhi respon penyembuhan.

## J. KERANGKA TEORI

