

UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH TERAPI GIZI ADEKUAT TERHADAP
PERUBAHAN KADAR *C- REACTIVE PROTEIN* SERUM DAN
GLUKOSA DARAH SEWAKTU PLASMA PASIEN PASCA
BEDAH KANKER REKTUM**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister

NUR AINI DJUNET

0706171075

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM STUDI ILMU GIZI
KEKHUSUSAN ILMU GIZI KLINIK
JAKARTA, DESEMBER 2009**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber yang dikutip maupun rujukan
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nur Aini Djunet

NPM : 0706171075

Tanda tangan



Tanggal

: 16 Desember 2009

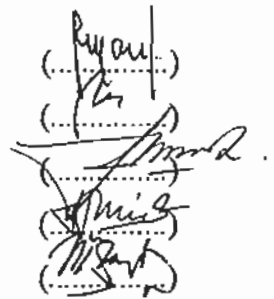
LEMBAR PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Nur Aini Djunet
NPM : 0706171075
Program Studi : Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Judul Tesis : Pengaruh Terapi Gizi Adekuat Terhadap Perubahan Kadar C- Reactive Protein Serum Dan Glukosa Darah Sewaktu Plasma Pasien Pasca Bedah Kanker Rektum.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister pada Kekhususan Ilmu Gizi Klinik, Program Studi Ilmu Gizi, Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : dr. Inge Permadhi, MS, SpGK
Pembimbing II : dr. Ibrahim Basir, SpB- KBD
Penguji I : dr. Arnold Simanjuntak, SpB- KBD
Penguji II : dr. Sri Sukmaniah, MSc, SpGK
Penguji III : dr. Ninik Mudjihartini, MS



Handwritten signatures of the examiners, including the names of the supervisors and the three examiners, written over dotted lines.

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 16 Desember 2009

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala nikmat dan berkah Nya yang sangat melimpah sehingga penyusunan tesis ini dapat terselesaikan.

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian besar mengenai peran terapi gizi adekuat pada pasien pasca bedah digestif di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Lebih khususnya, penelitian ini merupakan uji klinik acak terkontrol tidak tersamar untuk mengetahui peran terapi gizi adekuat terhadap perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma pada pasien pasca bedah kanker rektum.

Ucapan terima kasih setinggi-tingginya saya haturkan kepada kedua pembimbing tesis ini, dr. Inge Permadhi, MS, SpGK dan dr. Ibrahim Basir, SpB-KBD yang telah dengan sabar mencurahkan segenap perhatian, wawasan, pengalaman, dan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis dalam penulisan tesis ini.

Ucapan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada dr. Victor Tambunan, MS, SpGK selaku Ketua Departemen Ilmu Gizi; dr. Lanny Lestiani, MSc, SpGK selaku Ketua Program Studi Ilmu Gizi; dr. Diana Sunardi, MGizi selaku Ketua Kekhususan Ilmu Gizi Klinik; DR. dr. Johana Titus, MSc, SpGK; dr. Sri Sukmaniah, MSc, SpGK; dr. Fiastuti Witjaksono, MS, SpGK; dr. Samuel Oetoro, MS, SpGK; DR. dr. Saptawati Bardosono, MSc; dr. Diah Eka Andayani, MGizi, SpGK; dr. Erwin Christianto, MGizi, SpGK; serta seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Gizi FKUI atas dukungan dan kesempatan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dan penyusunan tesis ini.

Kepada seluruh staf dan karyawan Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Indonesia, saya ucapkan banyak terima kasih atas segala bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan saya di tempat ini.

Kepada seluruh peserta program pendidikan Magister Ilmu Gizi Klinik, khususnya rekan-rekan angkatan 2007 terkasih. Terima kasih setinggi-tingginya atas

kebersamaan, dukungan, dan kerjasama yang telah terjalin sangat baik selama masa pendidikan dan khususnya masa penelitian.

Terima kasih setinggi-tingginya saya ucapkan kepada seluruh subyek penelitian yang telah dengan ikhlas mengikuti penelitian ini. Terima kasih kepada Kepala Divisi Bedah Digestif Departemen Ilmu Bedah FKUI/ RSCM, para *trainee* Bedah Digestif dan rekan PPDS Ilmu Bedah FKUI/ RSCM, Kepala Ruang dan seluruh perawat Ruang Rawat Bedah A dan B RSCM yang telah membimbing, berbagi wawasan, memberi kesempatan, dan mengizinkan penulis menggunakan fasilitas dan sarana untuk proses pengambilan data penelitian.

Terima kasih tak terhingga saya haturkan kepada kedua orang tua, adik, dan orang-orang terkasih yang telah dengan sabar selalu berdoa, mencurahkan segenap kasih sayang, dan mendampingi penulis sehingga pendidikan dan tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada seluruh rekan, sahabat, dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, saya ucapkan banyak terima kasih atas dukungan dan motivasi yang diberikan selama masa pendidikan.

Semoga Allah SWT membalas budi baik semua pihak yang telah membantu dan semoga tesis ini bermanfaat untuk penatalaksanaan gizi pasien pasca bedah dan pengembangan ilmu gizi di Indonesia.

Jakarta, 16 Desember 2009

Penulis

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Indonesia, saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Nur Aini Djunet

NPM : 0706171075

Program Studi : Ilmu Gizi

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Tesis

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non- exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**PENGARUH TERAPI GIZI ADEKUAT TERHADAP PERUBAHAN KADAR
C- REACTIVE PROTEIN SERUM DAN GLUKOSA DARAH SEWAKTU
PLASMA PASIEN PASCA BEDAH KANKER REKTUM**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Jakarta

Pada tanggal 16 Desember 2009

Yang menyatakan



(Nur Aini Djunet)

ABSTRAK

Nama : Nur Aini Djunet.
Program studi : Ilmu Gizi, Kekhususan Ilmu Gizi Klinik.
Judul : Pengaruh terapi gizi adekuat terhadap perubahan kadar *C-reactive protein* serum dan glukosa darah sewaktu plasma pasien pasca bedah kanker rektum.

Latar belakang. Bedah kanker kolorektal (KKR) adalah kasus terbanyak di Divisi Bedah Digestif RSUPNKM, di mana 46% di antaranya adalah karena kanker rektum (KR). Trauma pembedahan menimbulkan inflamasi, respon fase akut (RFA), dan stres metabolik. *C-reactive protein* (CRP) adalah protein fase akut (PFA) dengan peningkatan tertinggi di antara PFA lainnya dan telah digunakan secara luas sebagai penanda inflamasi. Stres metabolik menyebabkan perubahan metabolisme zat gizi yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah sewaktu (GDS) plasma. Secara tidak langsung, pemberian terapi gizi adekuat dapat menekan laju inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan pasca bedah.

Tujuan. Untuk mengetahui peran terapi gizi adekuat selama tujuh hari terhadap perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma pasien pasca bedah KR pada hari ke satu dan ke tujuh pengamatan.

Metode. Penelitian ini adalah studi eksperimental dengan desain paralel, acak, dan tidak tersamar. Penelitian dilaksanakan di ruang rawat bedah kelas III RSUPNKM, pengumpulan data dilaksanakan pada bulan April- Agustus 2009. Berdasarkan kriteria penelitian didapatkan 24 subyek yang dibagi menjadi dua, kelompok perlakuan (P) dan kontrol (K). Pengumpulan data dilakukan dengan metode wawancara, pengukuran antropometri, dan pemeriksaan laboratorium.

Hasil. Karakteristik awal kedua kelompok adalah sebanding pada H1. Rerata asupan energi kelompok P adalah $1211,23 \pm 161,95$ kkal/hari ($82,86 \pm 9,91$ % kebutuhan energi total atau KET), adekuat, dan lebih tinggi bermakna ($p < 0,001$) dibandingkan kelompok K yaitu $831,93 \pm 129,58$ kkal/hari ($55,75 \pm 9,48$ % KET). Rerata asupan protein subyek tidak adekuat meskipun asupan protein kelompok P lebih tinggi bermakna ($p < 0,001$). Kelompok P mengalami peningkatan berat badan (BB) $0,71 \pm 0,79$ kg sedangkan kelompok K mengalami penurunan BB $0,85 \pm 1,06$ kg. Penurunan kadar CRP serum kelompok P ($7,13 \pm 1,43$ mg/L) berbeda bermakna ($p = 0,005$) dengan kelompok K ($5,20 \pm 1,58$ mg/L). Peningkatan kadar GDS plasma kelompok P ($26,00 \pm 29,67$ mg/dL) cenderung lebih tinggi dari kelompok K ($10,00 \pm 24,40$ mg/dL), sejalan dengan peningkatan asupan energi yang lebih tinggi. Kadar CRP serum memiliki korelasi positif derajat rendah ($r = 0,266$) dan tidak bermakna ($p = 0,358$) dengan kadar GDS plasma.

Kesimpulan. Pemberian terapi gizi adekuat selama tujuh hari berperan untuk mempercepat penurunan kadar CRP serum pasien pasca bedah KR.

Kata kunci: pasca bedah kanker rektum, *C-reactive protein*, glukosa darah sewaktu.

ABSTRACT

Name : Nur Aini Djunet
Study program : Nutrition, Clinical Nutrition
Title : Influence of adequate nutrition therapy on serum C- reactive protein and plasma blood glucose level in rectal carcinoma post surgery patients.

Background. Colorectal carcinoma (CRC) surgery is the most cases which found in Digestive Surgery Division of Ciptomangunkusumo Hospital and 46% of this cases are rectal carcinoma (RC). Surgery trauma results inflammation in acute phase response (APR), and metabolic stress. C- reactive protein (CRP) is acute phase protein (APP) which has the highest rise and is used as a marker of inflammation. Metabolic stress causes nutrients metabolic derangements which is marked by rise of plasma blood glucose (BG) level. Indirectly, provision of adequate nutrition therapy could depress inflammation and increase postoperative healing process. The purpose of study was to investigate influence of seven days adequate nutrition therapy on serum CRP and plasma BG level alterations in RC post surgery subjects at first and seventh day of treatment.

Methods. The study was conducted an experimental, parallel, randomized, and non-blinded study in third class postoperative ward Ciptomangunkusumo Hospital. Data were collected in April- August 2009. Based on study criteria, there were 24 subjects which were randomized to be treatment (T) and control (C) group. Data were collected by interviews, anthropometric measurement, and laboratory tests.

Results. The groups were comparable for all of characteristics at baseline. Mean of T group energy intake was $1211,23 \pm 161,95$ kcal/day ($82,86 \pm 9,91\%$ total energy expenditure or TEE), adequate, and significantly ($p < 0,001$) greater than C group which was $831,93 \pm 129,58$ kcal/day ($55,75 \pm 9,48\%$ TEE). Mean of protein intake was not adequate for all subjects, though T group protein intake was significantly ($p < 0,001$) greater than C group. Treatment group had body weight (BW) improvement $0,71 \pm 0,79$ kg while C group had BW decline $0,85 \pm 1,06$ kg. The decline of T group ($7,13 \pm 1,43$ mg/L) serum CRP level differ significantly ($p=0,005$) than C group ($5,20 \pm 1,58$ mg/L) The rise of T group plasma BG level ($26,00 \pm 29,67$ mg/dL) was tend to greater than C group ($10,00 \pm 24,40$ mg/dl.), consistent to the rise of energy intake which was higher than C group. The serum CRP level had low ($r=0,266$) positive correlation and not significant ($p=0,358$) to plasma BG level.

Conclusion. Provision of seven day adequate nutrition therapy could accelerate serum CRP level decline in RC post surgery patients.

Key words. RC post surgery, C- reactive protein, blood glucose.

DAFTAR ISI

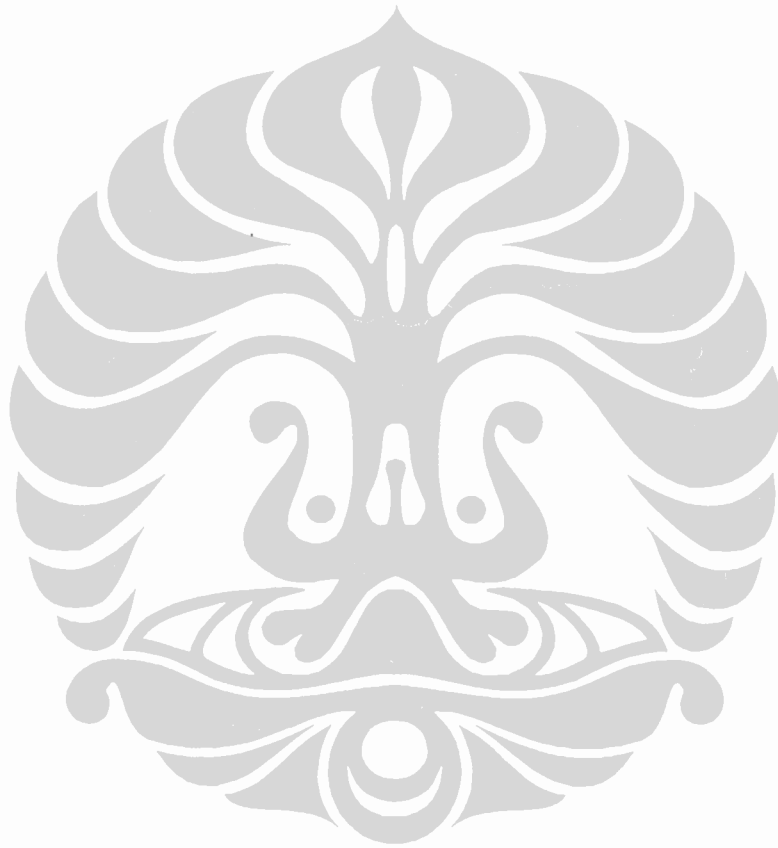
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
1. PENDAHULUAN.....	1
1. 1. Latar belakang.....	1
1. 2. Rumusan masalah.....	2
1. 3. Hipotesis penelitian.....	3
1. 4. Tujuan penelitian.....	3
1. 5. Manfaat penelitian.....	4
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2. 1. Kanker rektum.....	5
2. 2. Stres metabolik.....	9
2. 3. <i>C- reactive protein</i>	18
2. 4. Terapi gizi adekuat pasca bedah.....	21
2. 5. Peran terapi gizi adekuat terhadap kadar <i>C- reactive protein</i> serum dan glukosa plasma pasien pasca bedah.....	33
2. 6. Kerangka teori.....	37
2. 7. Kerangka konsep.....	38
3. METODE PENELITIAN.....	39
3. 1. Rancangan penelitian.....	39
3. 2. Tempat dan waktu penelitian.....	39
3. 3. Bahan penelitian.....	39
3. 4. Instrumen pengumpulan data.....	41

3. 5.	Cara memperoleh subyek penelitian.....	42
3. 6.	Pelaksanaan penelitian.....	42
3. 7.	Identifikasi variabel.....	44
3. 8.	Manajemen dan analisis data.....	44
3. 9.	Definisi operasional.....	45
3. 10.	Matriks identifikasi variabel.....	50
3. 11.	Organisasi penelitian.....	50
3. 12.	Alur penelitian.....	51
4.	HASIL PENELITIAN.....	52
4. 1.	Seleksi subyek.....	52
4. 2.	Data awal.....	52
4. 3.	Karakteristik subyek berdasarkan prosedur operasi.....	54
4. 4.	Asupan energi dan protein subyek penelitian.....	56
4. 5.	Perubahan berat badan, kadar CRP serum, dan glukosa darah plasma.....	58
4. 6.	Korelasi perubahan kadar CRP serum dengan glukosa darah plasma.....	59
5.	PEMBAHASAN.....	61
5. 1.	Keterbatasan penelitian.....	61
5. 2.	Seleksi subyek penelitian.....	63
5. 3.	Asupan energi dan protein.....	67
5. 4.	Perubahan berat badan.....	70
5. 5.	Perubahan kadar CRP serum.....	71
5. 6.	Perubahan kadar GDS plasma.....	73
5. 7.	Korelasi antara kadar CRP serum dengan kadar GDS plasma.....	74
6.	RINGKASAN, KESIMPULAN, DAN SARAN.....	76
6. 1.	Ringkasan.....	76
6. 2.	Kesimpulan.....	79
6. 3.	Saran.....	80
	<i>SUMMARY, CONCLUSIONS, AND RECOMMENDATIONS</i>	82
	DAFTAR REFERENSI.....	87
	<i>MANUSCRIPT</i>	96
	LAMPIRAN- LAMPIRAN.....	106

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1.	Respon metabolik terhadap pembedahan.....	10
Tabel 2. 2.	Protein fase akut.....	18
Tabel 2. 3.	Estimasi kebutuhan energi pasien pasca bedah berdasarkan berat badan.....	23
Tabel 2. 4.	Kebutuhan <i>trace element</i> usia dewasa (< 19 tahun).....	24
Tabel 2. 5.	Kebutuhan vitamin usia dewasa (> 19 tahun).....	25
Tabel 2. 6.	Jenis- jenis formula enteral.....	30
Tabel 2. 7.	Protokol pemantauan terapi gizi.....	32
Tabel 2. 8.	Protokol pemantauan terapi gizi berdasarkan data laboratorium.....	33
Tabel 2. 9.	Hasil penelitian Wu dkk.....	34
Tabel 2. 10.	Hasil penelitian Helminen dkk.....	35
Tabel 2. 11.	Suplemen antioksidan untuk kelompok perlakuan Berger dkk.....	35
Tabel 2. 12.	Perubahan kadar CRP serum penelitian Berger dkk.....	36
Tabel 2. 13.	Perubahan kadar GDS plasma penelitian Berger dkk.....	36
Tabel 3. 1.	Klasifikasi status gizi.....	47
Tabel 3. 2.	Matriks identifikasi variabel.....	50
Tabel 4.1.	Karakteristik subyek penelitian.....	53
Tabel 4. 2.	Karakteristik subyek penelitian berdasarkan prosedur operasi.....	54
Tabel 4. 3.	Asupan energi dan protein subyek berdasarkan prosedur operasi.....	55
Tabel 4. 4.	Karakteristik berat badan, CRP serum, dan glukosa darah sewaktu plasma subyck berdasarkan prosedur operasi.....	56
Tabel 4. 5.	Asupan energi dan protein subyek penelitian.....	57
Tabel 4. 6.	Perubahan berat badan, CRP serum, dan glukosa darah sewaktu plasma subyck penelitian.....	58
Tabel 4. 7.	Korelasi perubahan kadar CRP serum dengan kadar glukosa darah sewaktu plasma subyck penelitian.....	59

Tabel 4.8. Korelasi beberapa variabel dengan perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma kelompok perlakuan.....60

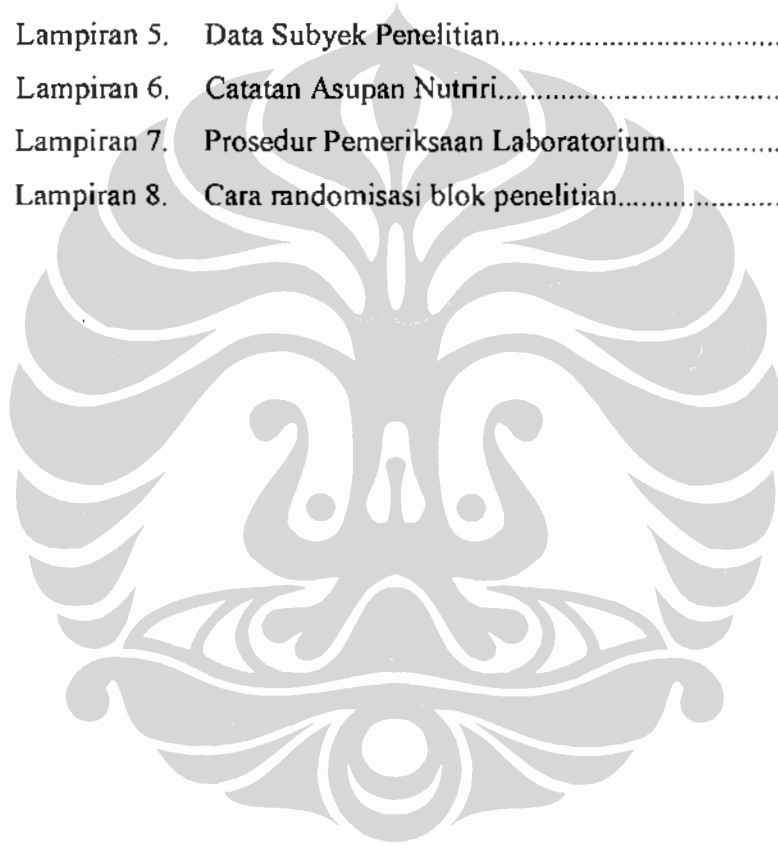


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Tiga tingkatan rektum.....	8
Gambar 2.2.	Batas reseksi LAR (A) dan APR (B).....	8
Gambar 2.3.	Patofisiologi stres metabolik.....	11
Gambar 2.4.	Pola fluks asam amino pasca trauma.....	14
Gambar 2.5.	Struktur <i>C-reactive protein</i> manusia.....	19
Gambar 2.6.	Aktivitas biologis CRP di dinding pembuluh darah.....	21
Gambar 2.7.	Algoritma nutrisi per oral.....	27
Gambar 2.8.	Algoritma nutrisi enteral dan parenteral.....	28
Gambar 4.1.	Karakteristik prosedur pembedahan subyek penelitian.....	54
Gambar 4.2.	Perbandingan asupan energi terhadap KET dan asupan protein terhadap kebutuhan protein.....	55
Gambar 4.3.	Perbandingan asupan energi terhadap KET dan asupan protein terhadap kebutuhan protein.....	57
Gambar 4.4.	Korelasi antara perubahan kadar CRP serum (mg/L) dengan perubahan kadar GDS plasma (mg/dL).....	59
Gambar 4.5.	Korelasi asupan energi (kkal) dan asupan protein (g) dengan perubahan kadar CRP serum (mg/L).....	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Keterangan lolos kaji etik.....	106
Lampiran 2.	Lembar Informasi Penelitian.....	108
Lampiran 3.	Formulir Persetujuan.....	110
Lampiran 4.	Formulir Seleksi.....	111
Lampiran 5.	Data Subyek Penelitian.....	112
Lampiran 6.	Catatan Asupan Nutri.....	113
Lampiran 7.	Prosedur Pemeriksaan Laboratorium.....	114
Lampiran 8.	Cara randomisasi blok penelitian.....	116



DAFTAR SINGKATAN

ACF	: <i>aberrant crypti foci</i>
ACTH	: <i>adrenocorticotropic hormone</i>
ADH	: <i>antidiuretic hormone</i>
APR	: <i>abdominoperineal resection</i>
ARN	: asam ribonukleat
ASA	: <i>American Society of Anesthesiologist</i>
BB	: berat badan
CSF	: <i>colony- stimulating factor</i>
CRP	: <i>C- reactive protein</i>
DCC	: <i>deleted in colon cancer</i>
DM	: diabetes mellitus
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
ELISA	: <i>enzyme- linked immunoabsorbent assay</i>
ETF	: <i>enteral tube feeding</i>
FAP	: <i>familial adenomatous polyposis</i>
GDS	: glukosa darah sewaktu
GH	: <i>growth hormone</i>
HNPPC	: <i>hereditary nonpolyposis colorectal cancer</i>
HPA	: hipotalamus- pituitari- adrenal
IFN	: interferon
IL	: interleukin
IMT	: indeks massa tubuh
K	: kelompok
KEB	: kebutuhan energi basal
KET	: kebutuhan energi total
KKR	: kanker kolorektal
KR	: kanker rektum
K- ras	: <i>Kirsten ras</i>
LAR	: <i>low anterior resection</i>
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
MBL	: massa bebas lemak
ML	: massa lemak
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
NE	: nutrisi enteral
NP	: nutrisi parenteral

NUU	: nitrogen urea urin
P	: perlakuan
PEG	: <i>percutaneous endoscopic gastrostomy</i>
PFA	: protein fase akut
PKV	: penyakit kardiovaskular
RAR	: <i>restorative anterior resection</i>
Ras	: <i>rat sarcoma</i>
RBP	: <i>retinol- binding protein</i>
RDA	: <i>Recommended Dietary Allowances</i>
REE	: <i>resting energy expenditure</i>
RFA	: respon fase akut
SCFA	: <i>short chain fatty acid</i>
SIRS	: <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SPSS	: <i>Statistical Program for Social Science</i>
SSS	: sistem saraf simpatis
TME	: <i>total mesorectal excision</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TP	: <i>tumour protein</i>
TSH	: <i>thyroid stimulating hormone</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker kolorektal (KKR) adalah masalah kesehatan penting di seluruh dunia. Kanker kolorektal menempati urutan keempat di antara jenis kanker yang paling sering dan urutan kedua sebagai penyebab kematian karena kanker di seluruh dunia.¹ Sekitar 50- 75% KKR ditemukan di rektosigmoid.² Tjandra dkk³ dan Hayne dkk⁴ mendapatkan 25- 38% KKR terjadi di rektum. Angka kejadian bedah kolorektal menempati urutan tertinggi di antara kasus bedah lainnya di RSUPNCM, di mana 46% di antaranya adalah karena kanker rektum (KR). Teknik pembedahan terbanyak pada KR adalah *low anterior resection* (LAR) dan *abdominoperineal resection* (APR).⁵

Pembedahan meningkatkan proses inflamasi lokal dan sistemik sebagai respons terhadap proses pemulihan jaringan tubuh pasca bedah.⁶ Proses inflamasi berhubungan dengan perubahan metabolisme tubuh untuk memenuhi kebutuhan nutrisi pada proses pemulihan.^{7,8} Kadar *C- reactive protein* (CRP) serum merupakan salah satu penanda inflamasi dan kadar glukosa darah sewaktu (GDS) plasma merupakan salah satu penanda perubahan metabolisme pasca bedah. *C- reactive protein* meningkat 12-48 jam dan kemudian menurun setelah 72 jam pasca bedah.⁹ Namun Okafor dkk,¹⁰ Vanek dkk,¹¹ dan Welsch dkk¹² mendapatkan bahwa kadar CRP serum menurun lebih lambat dan bahkan menetap pada subyek yang mengalami komplikasi pasca bedah. Berger dkk¹³ menyatakan bahwa kadar CRP serum cenderung mempunyai korelasi dengan kadar GDS plasma. Komplikasi pasca bedah berhubungan dengan menetapnya proses inflamasi dan menurunnya status gizi subyek setelah pembedahan. Sungurtekin dkk¹⁴ mendapatkan bahwa 44% pasien mengalami penurunan status gizi pasca bedah di mana 57% di antaranya mengalami komplikasi pasca bedah. Penurunan status gizi subyek berhubungan dengan penurunan berat badan (BB) pasca bedah.

Terapi gizi adekuat bertujuan untuk mempertahankan dan atau memperbaiki status gizi pasien pasca bedah. Penatalaksanaan gizi yang tepat akan mengendalikan proses inflamasi berlebihan, mempercepat proses pemulihan,

meningkatkan kualitas hidup, serta menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.^{14,15} Pemberian terapi gizi adekuat pasca bedah dapat mempercepat penurunan kadar CRP serum dan GDS plasma.^{6,7,14,15}

Wu dkk¹⁶ memberikan suplementasi glutamin, arginin, dan asam lemak omega- 3 pada 48 pasien pasca bedah kanker gastrointestinal serta melakukan pengamatan selama delapan hari. Penelitian Wu dkk mendapatkan bahwa penurunan kadar CRP serum berbeda bermakna pada kelompok yang mendapat terapi gizi dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat terapi gizi. Sedangkan penelitian Braga dkk¹⁷ dan Helminen dkk¹⁸ menunjukkan tidak ada beda penurunan kadar CRP serum yang bermakna. Braga dkk¹⁷ membandingkan pemberian nutrisi enteral dengan nutrisi parenteral pada 257 subyek pasca bedah digestif dan melakukan pengamatan selama delapan hari. Helminen dkk¹⁸ memberikan suplementasi arginin, asam ribonukleat (ARN), dan asam lemak omega- 3 pada 100 subyek pasca bedah kanker gastrointestinal dengan pengamatan selama 10 hari pasca bedah.

Penelitian mengenai pengaruh terapi gizi adekuat terhadap perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma pasien pasca bedah KR khususnya teknik LAR dan APR di Indonesia belum pernah dilakukan. Berdasarkan keadaan ini dan kontroversi beberapa hasil penelitian di atas maka telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh terapi gizi adekuat terhadap kadar CRP serum dan GDS plasma pasien pasca bedah KR dengan prosedur LAR dan APR. Penelitian dilakukan selama tujuh hari dengan memberikan terapi gizi adekuat dari tim dukungan nutrisi berupa diet rumah sakit dan atau modifikasi pemberian nutrisi, serta bila diperlukan tambahan formula nutrisi enteral dan atau parenteral.

1.2. Rumusan masalah

1.2.1. Identifikasi masalah

1. Angka kejadian bedah KR dengan prosedur LAR dan APR menempati urutan tertinggi di RSUPNCM.
2. Trauma pembedahan mempengaruhi status gizi serta menyebabkan peningkatan proses inflamasi dan perubahan metabolisme yang di antaranya ditandai oleh:

- Penurunan BB.
 - Peningkatan kadar CRP serum.
 - Peningkatan kadar GDS plasma.
2. Terapi gizi adekuat dapat mempengaruhi proses penyembuhan dengan mempertahankan BB serta mempercepat penurunan kadar CRP serum dan GDS plasma sehingga mencegah morbiditas dan mortalitas pasca bedah.

1.2.2. Perumusan masalah

Apakah kelompok perlakuan yang mendapat terapi gizi adekuat selama tujuh hari mengalami penurunan kadar CRP serum dan GDS plasma lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapat terapi gizi adekuat ?

1.3. Hipotesis penelitian

Pemberian terapi gizi adekuat selama tujuh hari dapat mempercepat penurunan kadar CRP serum dan GDS plasma subyek penelitian secara bermakna.

1.4. Tujuan penelitian

1.4.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh terapi gizi adekuat terhadap proses pemulihan pasien pascabedah KR dengan prosedur LAR dan APR, agar dapat dilakukan penatalaksanaan gizi yang baik untuk mencegah timbulnya morbiditas dan mortalitas pascabedah.

1.4.2. Tujuan khusus

1. Diketuainya karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), durasi pembedahan, prosedur pembedahan, jumlah perdarahan selama pembedahan, dan skor *American Society of Anesthesiologist* (ASA).
2. Diketuainya karakteristik usia, jenis kelamin, IMT, durasi pembedahan, jumlah perdarahan selama pembedahan, skor ASA, asupan energi dan protein, serta perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma subyek penelitian berdasarkan prosedur pembedahan yang dilakukan.

3. Diketuainya beda rerata asupan energi dan protein antara kelompok yang mendapat terapi gizi adekuat dengan yang mendapat diet standar RSUPNCM melalui metode *food record* dan *food recall* 1 x 24 jam selama tujuh hari.
4. Diketuainya beda perubahan BB serta penurunan kadar CRP serum dan GDS plasma kedua kelompok subyek pada hari ke satu dan ke tujuh pengamatan.
5. Diketuainya korelasi antara penurunan kadar CRP serum dengan kadar GDS plasma serta karakteristik awal dan persentase rerata asupan energi dan protein terhadap kebutuhan kelompok perlakuan.

1.5. Manfaat penelitian

1.5.1. Manfaat untuk subyek penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu mempercepat proses pemulihan pasca bedah subyek penelitian.

1.5.2. Manfaat untuk institusi

Untuk Departemen Ilmu Bedah, penelitian ini diharapkan dapat memberi tambahan pengetahuan mengenai pengaruh terapi gizi adekuat terhadap proses pemulihan pasca bedah melalui pengendalian stres metabolik yang ditandai oleh kadar GDS plasma dan kadar CRP serum sebagai penanda inflamasi. Untuk Departemen Ilmu Bedah dan Ilmu Gizi, hasil penelitian ini dapat menjadi data dasar penelitian selanjutnya.

1.5.3. Manfaat untuk peneliti

Peneliti dapat menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama kuliah, dan sebagai sarana untuk melatih cara berpikir dan membuat penelitian berdasarkan metodologi penelitian yang baik dan benar.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker rektum

2.1.1. Epidemiologi

Kanker rektum dapat diklasifikasikan menjadi adenokarsinoma dan nonadenokarsinoma. Penelitian DiSario dkk¹⁹ pada 7422 subyek KKR mendapatkan bahwa angka kekerapan adenokarsinoma adalah 97% dan nonadenokarsinoma adalah 3%. Adenokarsinoma sendiri terbagi menjadi tiga jenis dengan angka kekerapan yang bervariasi. Winawer dkk²⁰ menyatakan bahwa angka kekerapan *familial adenomatous polyposis* (FAP) adalah 5%, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* (HNPCC) 20% dan *sporadic* 75%.²¹ *Familial adenomatous polyposis* dan HNPCC berkaitan dengan genetik yang ditransmisi secara autosomal dominan sedangkan *sporadic* adalah keganasan yang terutama dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Faktor risiko KR adalah usia, diet rendah serat dan tinggi lemak, rokok, minuman beralkohol, gaya hidup santai, dan obesitas.^{22,23}

Angka kekerapan KR pada laki-laki dan perempuan adalah seimbang.^{1,24} Penelitian James dkk²⁵ pada tahun 2005 menyimpulkan bahwa 71.820 laki-laki dan 73.470 perempuan mengalami KR di Amerika Serikat. Angka kejadian KR meningkat sesuai dengan peningkatan usia. Berdasarkan data epidemiologi di negara barat, puncak kejadian KR adalah pada dekade ketujuh. Angka kejadian pada usia kurang dari 50 tahun adalah sangat rendah.^{24,26,27}

2.1.2. Patogenesis

Hayne dkk⁴ mendapatkan bahwa kejadian KR adalah 38% dari seluruh kejadian KKR. Konsisten dengan Tjandra dkk³ yang mendapatkan kejadian KR adalah 25% seluruh kejadian KKR. Pieter dkk² menyatakan bahwa sekitar 70-75% kanker kolon terletak di rektosigmoid. Keadaan ini sesuai dengan lokasi polip kolitis ulserosa dan kolitis amuba kronik. Hal ini diduga juga karena mikroflora usus di kolon proksimal

mempunyai asupan energi yang lebih besar sehingga aktivitas dan pertumbuhannya lebih tinggi dan menyebabkan penurunan pH yang lebih rendah, karena produksi asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFA) lebih banyak. Pada kolon distal dan rektum ketersediaan substrat lebih rendah sehingga pertumbuhan bakteri lebih lambat dan pH lebih netral.²⁸

Proses patogenesis KR sangat multifungsi karena melibatkan faktor lingkungan dan mutasi gen *rat sarcoma* (Ras), gen protein(p)53, serta gen *deleted in colon cancer* (DCC). Sebagian besar KKR terjadi karena mutasi somatik yang terakumulasi selama proses karsinogenesis. Tiga mekanisme yang terlibat pada patogenesis KKR ini adalah (1) Peningkatan proto-onkogen teraktivasi seperti *Kirsten ras* (K-ras) sehingga terjadi proliferasi seluler berlebihan, (2) Peningkatan inaktivasi gen-gen penghambat tumor atau anti-onkogen seperti *tumour protein* (TP)53 sehingga proliferasi sel tidak terkendali, dan (3) Peningkatan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang tidak dapat diperbaiki sehingga terjadi ketidakstabilan mikrosatelit dan meningkatkan pertumbuhan tumor.^{24,26,28}

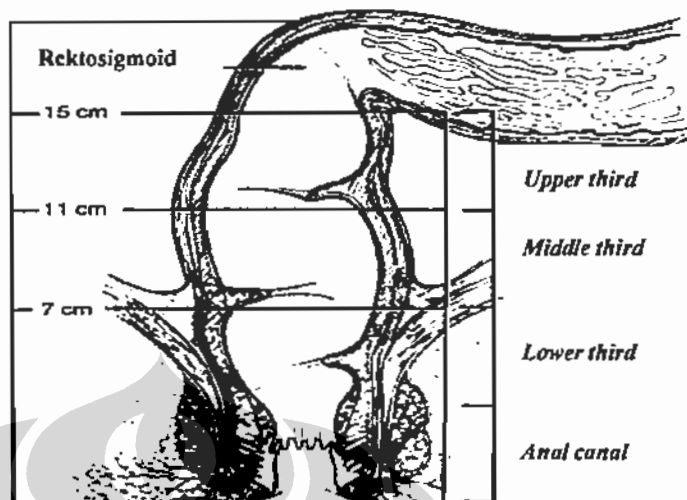
Kanker rektum diinisiasi oleh perubahan epigenetik dan genetik *stem cells* epitel pada bagian dasar kripti rektum. Perubahan epigenetik yang merupakan penentu utama transformasi neoplastik ini adalah perubahan klonal ekspresi gen. Perubahan ini dapat meningkatkan ukuran dan pertumbuhan sel-sel kripti rektum yang berbeda dari sel normal membentuk lesi prekursor atau *aberrant crypti foci* (ACF). Bila ACF ini terpapar zat-zat karsinogen maka akan terbentuk lesi maligna.^{24,26,28}

2.1.3. Penatalaksanaan

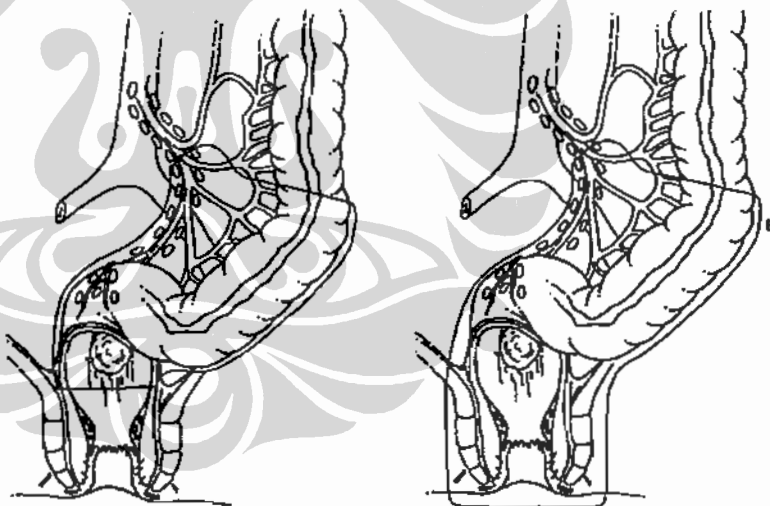
Penatalaksanaan KR tergantung pada stadium kanker, secara umum ada empat penatalaksanaan yaitu pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan imunoterapi dengan *monoclonal antibody*.^{24,26,27,28} Namun tulisan ini hanya akan memaparkan pembedahan. Prinsip umum pembedahan KR adalah pengangkatan lesi primer dengan batas adekuat termasuk area aliran limfatik.²⁴

Penatalaksanaan KR terdiri dari berbagai prosedur seperti *restorative anterior resection* (RAR), eksisi lokal transanal, *abdominoperineal resection* (APR), *low anterior resection* (LAR), *J- pouch*, *double dynamic graciloplasty*, dan prosedur Hartmann.^{24,27} Beberapa faktor yang mempengaruhi pemilihan prosedur operasi di antaranya adalah: (1) letak lesi, (2) stadium kanker, (3) keadaan pasein, dan (4) keadaan *mesorectal lymph node*. Pada dekade 70an, sebagian besar ahli bedah memilih APR untuk penatalaksanaan KR. Namun akhir-akhir ini hanya sekitar 10% subyek KR yang menjalani APR.²⁷ Penatalaksanaan KR sangat dianjurkan dengan teknik *total mesorectal excision* (TME) untuk subyek yang dapat dilakukan pembedahan.²⁹ *Total mesorectal excision* harus dilakukan untuk tumor di sepertiga tengah dan bawah rektum (Gambar 2.1) dengan preservasi saraf-saraf otonom di daerah pelvis. Pembedahan dengan teknik TME ini harus dilakukan oleh ahli bedah yang sudah terlatih untuk melakukan TME.^{24,26,27,29} *Low anterior resection* termasuk bagian dari teknik TME, dan tulisan ini terutama akan membahas teknik LAR dan APR yang sesuai dengan tujuan penelitian.

Reseksi anterior adalah operasi radikal standar untuk kanker sepertiga atas dan tengah rektum (Gambar 2.1). Pada teknik ini dilakukan reseksi kolon sigmoid dan rektum melalui rongga abdomen tanpa merusak sfinkter anus (Gambar 2.3). Arteri mesenterika inferior dan A. kolika kanan dipisahkan pada posisi tertinggi yang memungkinkan untuk membuat *tensionfree anastomosis* antara kolon descendens dan rektum. Anastomosis ini memiliki risiko kebocoran sehingga dapat mempengaruhi keberhasilan teknik LAR dan ambilan zat gizi. Namun dengan pembuatan anastomosis yang baik dan pemberian terapi gizi adekuat, kebocoran ini dapat ditekan. Selain itu pada LAR juga dilakukan reseksi seluruh jaringan mesorektal untuk mengurangi risiko rekurensi.^{24,26,27,28,30}



Gambar 2.1. Tiga tingkatan rektum.
Sumber: Tjandra²⁷



Gambar 2.2. Batas reseksi LAR (A) dan APR (B).
Sumber: Tjandra²⁷

Abdominoperineal resection saat ini lebih banyak digunakan untuk tumor lebih besar dari T2, T3, dan berdiferensiasi buruk. Rektum dimobilisasi di bawah rongga pelvik melalui insisi abdominal. Kemudian kolon dipisahkan dari sigmoid dan

Universitas Indonesia

dibuat *end colostomy* di bagian kiri fossa iliaka. Prosedur APR lebih radikal dari LAR karena sfinkter anus dan rongga perineum diangkat seluruhnya (Gambar 2.2). Terdapat dua jenis insisi yang dilakukan yaitu insisi abdomen dan perineum sehingga durasi pembedahan yang diperlukan untuk APR cenderung lebih panjang dari LAR. Pada tindakan APR tidak dibuat reanastomosis sehingga tidak ada risiko kebocoran dan tingkat rekurensi cenderung lebih rendah.^{24,26,27,28,30}

Nutrisi menjadi faktor penunjang utama keberhasilan penatalaksanaan KR, baik karena berbagai penatalaksanaan yang dijalani maupun karena proses patogenesis KR sendiri. Bila tidak ada obstruksi dan anastomosis pasca bedah, penatalaksanaan gizi penderita KR relatif lebih mudah karena proses absorpsi zat-zat gizi dan proses pembentukan massa feces telah berlangsung sempurna.²⁸

2.2. Stres metabolik

2.2.1. Definisi dan patofisiologi

Stres metabolik adalah respon metabolik terhadap inflamasi yang terjadi karena adanya perlukaan seperti trauma, pembedahan, luka bakar, dan sepsis. Respon ini mencakup serangkaian respon neurohormonal, pengeluaran sejumlah mediator biokimia, dan perubahan metabolisme zat gizi (Tabel 2.1). Respon neurohormonal yang terjadi adalah stimulasi poros hipotalamus- pituitari- adrenal (HPA), aktivasi sistem saraf simpatis (SSS), dan peningkatan rasio glukagon terhadap insulin.^{6,31}

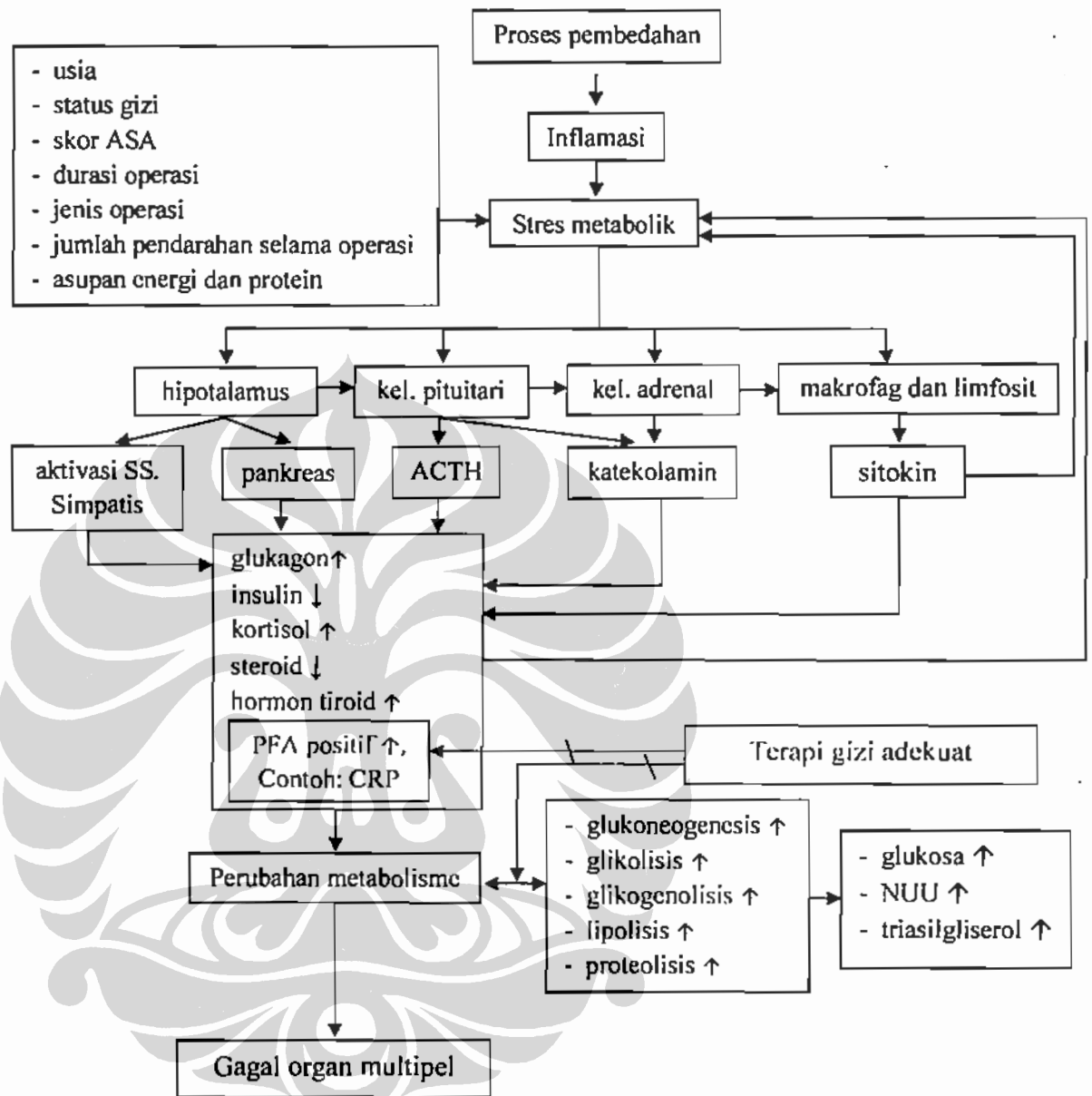
Stimulasi hipotalamus oleh stres metabolik menyebabkan stimulasi SSS, kelenjar pituitari, dan pankreas. Stimulasi kelenjar pituitari meningkatkan sekresi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) dan stimulasi kelenjar adrenal. Kelenjar adrenal yang terstimulasi akan mengeluarkan katekolamin dan menstimulasi sel makrofag dan limfosit. Stimulasi makrofag dan limfosit selanjutnya menyebabkan pengeluaran sitokin yaitu mediator biokimia yang berperan besar pada stres metabolik. Stimulasi kelenjar pituitari, kelenjar adrenal, makrofag, dan limfosit selain oleh hipotalamus juga disebabkan oleh stres metabolik itu sendiri. Selanjutnya karena berbagai proses tersebut di atas kadar kortisol, glukagon, *growth hormone* (GH),

aldosteron, *antidiuretic hormone* (ADH), *thyroid stimulating hormone* (TSH), tiroksin, vasopresin, protein fase akut (PFA) positif seperti CRP meningkat dan menyebabkan berbagai perubahan metabolisme zat gizi (Gambar 2.3). Katekolamin menstimulasi glikogenolisis yang bersama dengan glukagon menyebabkan perecepatan glukoneogenesis sehingga produksi glukosa meningkat. Katekolamin, glukagon, dan epinefrin meningkatkan lipolisis sehingga produksi triasilgliserol meningkat. Katekolamin, kortisol, dan glukagon meningkatkan proteolisis dan ureagenesis sehingga ekskresi nitrogen urea urin (NUU) meningkat. Aldosteron dan ADH menyebabkan retensi cairan dan natrium.^{6,31,32,33}

Tabel 2.1. Respon metabolik terhadap pembedahan.

Proses metabolisme	Respon metabolik
Kebutuhan energi	↑↑
Tingkat stress	Berat
Aktivasi mediator	↑↑↑
Sumber energi utama	Campuran
Katabolisme	↑↑↑
Proteolisis	↑↑↑
Otot polos	Normal atau ↓
Otot skelet	↓
Oksidasi asam amino rantai cabang	↑↑↑
Sintesis protein hati	↑↑↑
Albumin serum	↓↓↓
Ureagenesis	↑↑↑
Kehilangan nitrogen urin	↑↑↑
Glukoneogenesis	↑↑↑
Sekresi insulin	↑ (resistensi)
Hormon <i>counter-regulatory</i>	↑↑
Produksi benda keton	↑
Berat badan	↓
- Defisit lemak tubuh	↓
- Defisit protein tubuh	↓↓

Sumber: Visser dkk¹⁶ (telah diolah kembali)



PFA : protein fase akut

SIRS : *systemic inflammatory response syndrome*

NUU : nitrogen urea urin

\ : menghambat

ASA : *American Society of Anesthesiologist*

ACTH : *adrenocorticotropin hormone*

CRP : *C- reactive protein*

Gambar 2.3. Patofisiologi stres metabolik.

Sumber: Whatmore dkk,² Amaral dkk,³¹ Visser dkk,³² (telah diolah kembali)

Universitas Indonesia

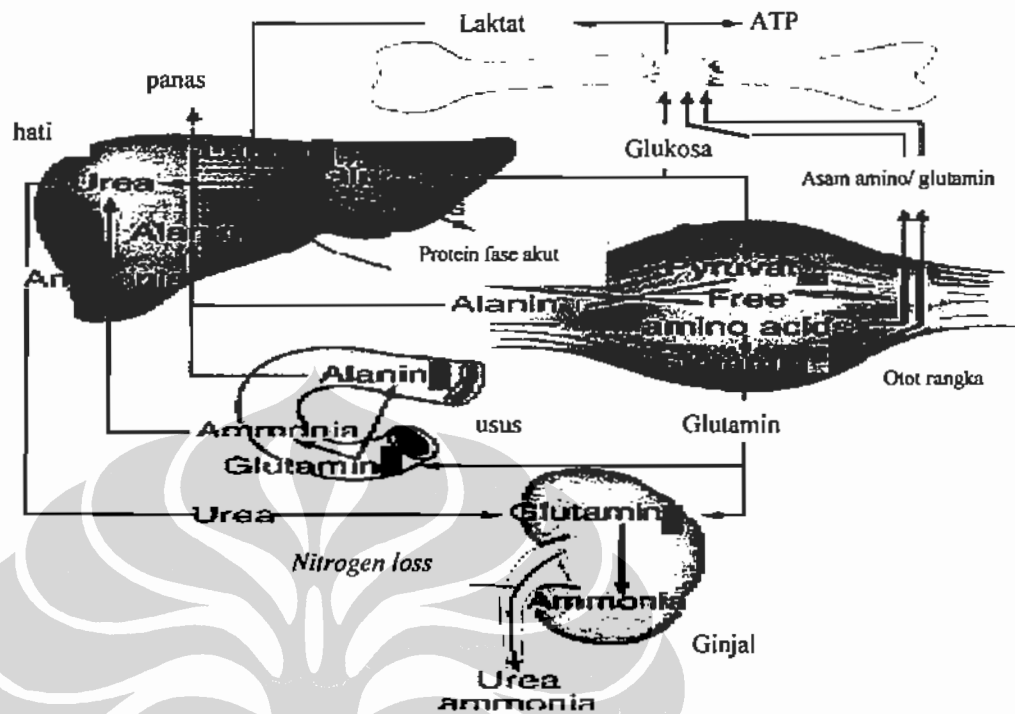
Sitokin adalah glikoprotein yang disintesis oleh makrofag, limfosit, sel Kupffer, dan berbagai komponen epitel usus. Sitokin berperan dalam menghantarkan sinyal antar sel-sel sistem imun dan memodifikasi metabolisme.^{32,34} Sitokin pada dasarnya terdiri dari dua jenis yaitu sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi berdasarkan kemampuan mereka dalam mempengaruhi proses inflamasi dan respon imun.³⁴ Sitokin pro-inflamasi secara langsung dan tidak langsung mempengaruhi timbulnya berbagai keadaan pasca bedah. Pengaruh langsung sitokin adalah secara lokal dan sistemik sesuai dengan beratnya proses inflamasi. Sitokin berperan dalam proses penyembuhan luka dan perbaikan jaringan karena menyebabkan: (1) vasodilatasi sehingga aliran darah meningkat, (2) peningkatan ambilan neutrofil, monosit, dan elemen darah lain untuk mencegah infeksi, (3) mempertahankan hemostasis melalui peningkatan koagulasi darah, (4) induksi angiogenesis dan proliferasi sel, serta (5) induksi respon fase akut (RFA). Sitokin yang berperan dalam menginduksi RFA terutama adalah *tumor necrosis factor* (TNF) α , *interleukin* (IL)-1, dan IL-6.^{34,35,36} Pengaruh tidak langsung sitokin adalah karena dapat menimbulkan mekanisme umpan balik yaitu stimulasi poros HPA sehingga sekresi hormon-hormon katabolik menjadi lebih tinggi.^{37,38,39}

Sitokin berperan besar dalam peningkatan kebutuhan energi dan perubahan metabolisme makronutrien karena pengaruhnya terhadap stimulasi poros HPA dan asupan makanan. Interleukin-1, TNF α , dan IL-6 dapat menstimulasi pemecahan protein otot.^{40,41,42} *Tumor necrosis factor- α* berperan pada induksi katabolisme protein. Produksi TNF α yang tinggi menyebabkan kaheksia, oleh karena itu TNF α disebut juga kahektin. Pemberian TNF α pada hewan coba menyebabkan induksi kehilangan nitrogen, penurunan asupan makanan, deplesi cadangan lipid tubuh, dan kehilangan berat badan hebat.^{43,44,45} Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa selain TNF α , IL-1 juga menginduksi kaheksia.^{42,43,46}

Cuthbertson mendefinisikan stres metabolik menjadi dua fase yaitu fase *ebb* atau syok dan fase *flow*. Moore membagi lagi fase *flow* menjadi dua yaitu fase katabolik dan anabolik. Fase *ebb* ditandai dengan hiperglikemia, perbaikan volume

sirkulasi dan perfusi jaringan, yang terjadi 48 jam pasca bedah. Fase *flow* terjadi setelah perfusi jaringan mulai pulih yang ditandai dengan katabolisme, imbang nitrogen negatif, hiperglikemia, dan produksi panas tubuh yang terjadi sampai dengan tujuh hari pasca bedah. Fase *flow* dapat berlangsung berkepanjangan menjadi beberapa minggu sesuai dengan penatalaksanaan pasien, beratnya pembedahan, dan kesehatan pasien sebelum pembedahan. Fase anabolik terjadi setelah defisit cairan terkoreksi, nyeri menghilang, luka menutup, inflamasi terkontrol, dan oksigenasi jaringan pulih. Reakumulasi protein dan lipid terjadi pada fase anabolik, replisi protein ini terjadi lebih lama daripada deplesi protein saat fase katabolik karena sintesis protein hanya 3- 5 gram nitrogen per hari. Stres metabolik ditandai dengan starvasi, imobilisasi, dan pemulihan. Meskipun starvasi dan imobilisasi berhubungan dengan penurunan kebutuhan energi dan proses pemulihan meningkatkan kebutuhan energi. Namun hasil akhirnya adalah peningkatan kebutuhan energi, dan sumber energi utama pasca bedah adalah lipid. Peningkatan lipolisis terjadi pada fase *ebb* dan fase *flow*. Peningkatan kadar kortisol, katekolamin, glukagon, GH, ACTH, dan stimulasi SSS menurunkan kadar insulin dan berhubungan dengan lipolisis yang ditandai dengan peningkatan kadar gliserol dan asam lemak bebas pada fase *ebb*. Selama fase *flow* lipolisis tetap terjadi meskipun kadar insulin mulai meningkat. Peningkatan kadar asam lemak intrasel dan kadar glukagon menghambat sintesis asam lemak pada fase *ebb* dan *flow*.^{6,31,32}

Peningkatan sitokin proinflamasi dan hormon *counterregulatory* insulin pasca bedah mempengaruhi pola fluks asam amino antarorgan untuk memenuhi kebutuhan asam amino spesifik seperti glutamin. Trauma pembedahan menyebabkan peningkatan kebutuhan glutamin terutama untuk pembelahan sel dan sintesis protein pada sel-sel yang berperan dalam respon imun dan perbaikan jaringan sehingga pelepasan glutamin dan asam amino lain dari otot rangka meningkat (Gambar 2.4).^{47,48}



Gambar 2.4. Pola fluks asam amino pasc trauma.
 Sumber: Marks dkk,⁴⁷ Tawa dkk⁴⁸ (telah diolah kembali)

Katabolisme protein dipengaruhi oleh resultante peningkatan katabolisme dan penurunan sintesis protein. *Turnover* protein tubuh total menunjukkan bahwa setelah perlukaan perubahan katabolisme dan sintesis protein tergantung pada beratnya perlukaan.³² Tindakan bedah elektif menyebabkan penurunan sintesis protein dengan katabolisme protein yang relatif normal.^{2,31,32} Massa bebas lemak tubuh berupa asam amino berkurang 300- 500 g/ hari untuk proses glukoneogenesis. Selain beratnya trauma, *turnover* protein juga dipengaruhi oleh peptida dengan 33 asam amino, IL- 1, dan aktivasi jalur ubiquitin- proteasom.^{31,49,50} Jalur ubiquitin- proteasom berperan pada degradasi protein otot saat starvasi dan saat sepsis ubiquinasi protein otot meningkat.^{39,51,52} Hambatan proses ubiquinasi ini secara signifikan menurunkan proteolisis.⁵³ Katabolisme protein yang terjadi setelah pembedahan dipengaruhi oleh status gizi terutama pra bedah, asupan makanan, jenis kelamin, usia, dan beratnya

perluasan. Imbang nitrogen negatif dapat ditekan atau bahkan dikurangi dengan suplementasi tinggi kalori dan nitrogen.^{6,7,31,32}

Secara umum dapat disimpulkan bahwa katabolisme protein, hiperglikemia, menetapnya glukoneogenesis, *protein wasting*, imbang nitrogen negatif, produksi panas, dan kehilangan massa bebas lemak adalah sejalan dengan beratnya pembedahan dan atau inflamasi. Inflamasi yang menetap menghambat terjadinya fase adaptif yang bila berkepanjangan menjadi gagal organ multipel dan kematian.^{6,7,31} Program percepatan pemulihan pasca bedah membutuhkan berbagai komponen untuk menekan inflamasi dan memfasilitasi penyembuhan seperti persiapan pra bedah, keseimbangan cairan, anestesia dan analgesia pasca bedah, terapi gizi adekuat pra dan pasca bedah, dan mobilisasi. Terapi gizi adekuat merupakan bagian penting dari penatalaksanaan pasien pasca bedah secara menyeluruh.⁵⁴

2.2.2 Peningkatan kadar glukosa plasma sebagai penanda stres metabolik

Stres metabolik pascabedah ditandai dengan peningkatan kadar glukosa plasma. Stres metabolik menyebabkan sekresi sejumlah hormon dan sitokin yang meningkatkan glikogenolisis dan glukoneogenesis di hati. Kecepatan glukoneogenesis hati pada keadaan normal adalah 2,0 – 2,5 mg/kg/menit namun pada keadaan stres metabolik meningkat menjadi 3,5 – 5,0 mg/kg/menit.³² Ketika terjadi respon metabolik, glikogenolisis dan metabolisme jaringan hipoksia menghasilkan laktat, jaringan adiposa menghasilkan gliserol, dan proteolisis meningkatkan kadar alanin plasma. Laktat, gliserol, dan alanin merupakan substrat glukoneogenesis yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar glukosa plasma (Gambar 2.4). Peningkatan kadar laktat, piruvat, dan alanin memiliki korelasi positif dengan tingkat pembedahan.³¹

Peningkatan kadar glukosa plasma sebagai respon metabolik terjadi pada fase *ebb* dan *flow* dan berbanding lurus dengan tingkat pembedahan. Hiperglikemia terjadi karena glukoneogenesis hati meningkat dan gangguan ambilan glukosa di jaringan perifer. Fase *ebb* dan *flow* berhubungan dengan hiperglikemia, peningkatan

glukoneogenesis, dan resistensi insulin perifer. Namun, mekanisme yang berperan pada perubahan metabolisme karbohidrat pada kedua fase ini berbeda. Katekolamin, penurunan kadar insulin plasma, penurunan aliran darah ke pankreas, dan peningkatan aktivitas SSS menurunkan sensitivitas sel B terhadap glukosa selama fase *ebb*.^{31,54,55,56} Bila proses inflamasi dapat diatasi dengan baik, sensitivitas sel B dan kadar insulin plasma kembali normal. Pada fase *flow* sensitivitas sel B kembali normal dan kadar insulin meningkat mendekati normal namun hiperglikemia tetap terjadi. Secara umum diketahui bahwa *turnover* glukosa meningkat selama fase *flow*. Kadar insulin plasma meningkat dan mencapai puncaknya pada fase *flow*, namun karena terjadi resistensi insulin perifer maka kadar insulin yang tinggi tidak mampu menekan glukoneogenesis, glikogenolisis, lipolisis, dan oksidasi lipid.^{2,31,32}

Resistensi insulin menyebabkan glukosa *clearance* menurun sehingga kadar glukosa plasma dan jaringan meningkat. Resistensi insulin dipengaruhi oleh peningkatan katekolamin, kortisol, dan lain-lain.^{55,56} Selama fase *ebb* terjadi peningkatan kadar katekolamin, kortisol, glukagon, serta penurunan kadar insulin sehingga glikogenolisis dan glukoneogenesis terstimulasi. *Growth hormone* menghambat ambilan glukosa perifer karena menghambat enzim glukokinase. Kadar insulin mendekati normal saat fase *flow* namun resistensi insulin tetap terjadi sehingga glukoneogenesis menetap dan aliran glukosa dari hati tetap berlangsung. Keadaan pasca bedah membutuhkan cukup glukosa sebagai sumber energi jaringan luka, eritrosit, leukosit, medula adrenal, dan jaringan otak.^{31,32,55,56} Ambilan glukosa jaringan luka dapat meningkat sampai dengan 100 % di mana hal ini berhubungan dengan tingkat inflamasi.³¹

2.2.3 Respon fase akut

Respon fase akut adalah serangkaian proses fisiologis sistemik yang terjadi segera setelah terjadinya infeksi, trauma, dan beberapa jenis keganasan sehingga menyebabkan terjadinya berbagai perubahan patologis dan metabolik seperti demam, peningkatan permeabilitas vaskular, dan yang paling mencolok adalah peningkatan

PFA.^{31,32,58,59} Metabolisme yang terjadi selama RFA dipengaruhi berbagai faktor yaitu respon neurohormonal, mediator biokimia, dan penurunan asupan zat gizi.^{31,59} Respon neurohormonal, mediator biokimia, dan perubahan metabolisme makronutrien yang dimaksud adalah seperti yang telah dijelaskan di atas.

Respon fase akut terhadap proses pembedahan menyebabkan keadaan stres metabolik, peningkatan keluaran energi, dan penurunan asupan makanan sehingga berhubungan dengan peningkatan kebutuhan vitamin A, B₆, C, D, dan folat. Selain itu juga berhubungan dengan penurunan kadar besi (Fe), seng (Zn), dan selenium (Se), serta peningkatan cuprum (Cu). Bila keadaan ini berkelanjutan dan tidak tertangani dengan baik dapat menimbulkan gejala klinis yang berhubungan dengan defisiensi mikronutrien tersebut seperti terhambatnya penyembuhan luka dan perbaikan jaringan serta meningkatnya risiko untuk mengalami infeksi nosokomial.³² Louw dkk⁶⁰ menyatakan bahwa RFA menyebabkan penurunan kadar vitamin C leukosit, vitamin A, *retinol-binding protein* (RBP), vitamin E, lipid total, piridoksal-5- fosfat, dan albumin plasma. Mekanisme yang mendasari perubahan berbagai vitamin ini belum terlalu jelas dan multifaktorial seperti: (1) perubahan metabolisme makronutrien, distribusi cairan, dan status protein pembawa atau konstitutif, (2) peningkatan kebutuhan, dan (3) peningkatan keluaran.^{32,61,62}

Perubahan utama pada RFA adalah peningkatan konsentrasi PFA plasma yang sangat tinggi. Protein fase akut terdiri dari hampir 30 protein plasma yang disintesis di hati segera setelah terjadi inflamasi.⁶³ Fungsi fisiologis PFA belum diketahui pasti namun diduga dapat berperan sebagai opsonin, mempengaruhi mekanisme koagulasi, memiliki aktivitas antiprotease sehingga dapat mengurangi destruksi jaringan, dan secara umum berhubungan dengan perbaikan homeostasis.⁶² Kushner⁶³ mendefinisikan PFA sebagai protein yang meningkat 25 % atau lebih setelah inflamasi dan membagi mereka menjadi tiga bagian berdasarkan tingginya peningkatan dalam plasma (Tabel 2.2) dan beberapa yang lain membaginya menjadi dua jenis yaitu PFA positif yang kadarnya meningkat dan PFA negatif yang kadarnya menurun selama RFA. Peningkatan mencolok terjadi pada CRP dan serum amiloid A

di mana dapat mencapai 1000 kali lebih tinggi sehingga keduanya sering disebut sebagai PFA sejati. Sintesis PFA dipicu oleh berbagai sitokin dan terutama adalah IL-1, IL-6, dan TNF α .⁶⁴ Protein fase akut negatif sebagian adalah protein konstitutif yang kadarnya menurun karena proses katabolisme, penurunan sintesis, dan peningkatan permeabilitas vaskular. Sintesis PFA negatif menurun karena hati lebih mengutamakan sintesis PFA positif, bila respon inflamasi menurun maka sitokin menurun sehingga sintesis PFA positif menurun dan PFA negatif meningkat. Penurunan respon inflamasi adalah sesuai dengan perbaikan keadaan klinis individu.^{58,63,65}

Tabel 2.2. Protein fase akut.

Protein fase akut positif			Protein fase akut negatif
Peningkatan ringan (\pm 50%)	Peningkatan sedang (2-4x basal)	Peningkatan tinggi (sampai dengan 1000x)	Konsentrasi plasma menurun
Seruloplasmin	Orosomuroid	<i>C- reactive protein</i>	Albumin
Komplemen C ₃	α_1 - acid glycoprotein	Serum amyloid A	Pre- albumin
Komplemen C ₄	α_1 - antitrypsin		Transferin
	α_1 - antikomotripsin		<i>Retinol binding protein</i> (RBP)
	Haptoglobin		Fibronektin
	Fibrinogen		

Sumber: Visser dkk³² (telah diolah kembali)

2.3. *C- reactive protein*

2.3.1. Definisi dan struktur

C- reactive protein adalah protein fase akut anggota famili pentraksin dari protein plasma *calcium- dependent- ligand- binding* yang berperan sebagai penanda inflamasi dan kerusakan jaringan. Protein ini diberi nama CRP karena kemampuannya dalam mempresipitasi *somatic C- polysaccharide Streptococcus pneumoniae*.⁶⁶

C- reactive protein manusia mempunyai berat molekul 118 kDa dan terdiri dari lima subunit polipeptida identik yang masing- masing mengandung 206 asam amino (Gambar 2.5). Subunit polipeptida CRP disebut monomer atau protomer.

Setiap monomer berikatan nonkovalen dengan monomer lainnya membentuk struktur pentamerik. Monomer adalah lipatan- lipatan lektin yang bagian tepinya berbentuk *single α helix* sedangkan bagian tengah berbentuk *double helix* yang terdiri dari dua lapisan datar. Sisi yang dapat berikatan dengan ligan berbentuk cekung terdiri dari *loop* dengan dua ion kalsium.⁶⁷ Struktur pentamerik adalah bentuk CRP yang berada di dalam plasma dan struktur monomerik adalah bentuk CRP yang berada di dalam sel dan jaringan.⁶⁸



Gambar 2.5. Struktur *C-reactive protein* manusia.
Sumber: Ridker⁶⁷

2.3.2 Bioavailabilitas

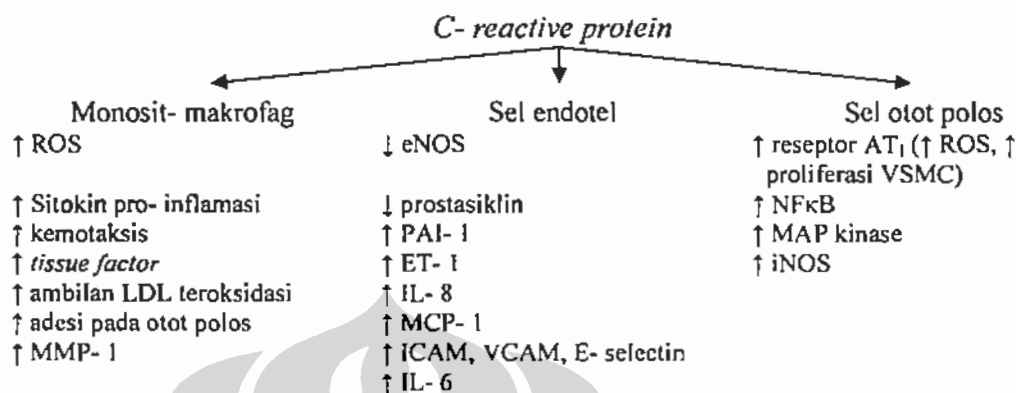
Sintesis CRP terutama terjadi di hati, sebagian sel otot polos, dan makrofag lesi aterosklerotik, ginjal, neuron, alveolar, dan jaringan adiposa. Trauma pembedahan sangat mempengaruhi sintesis CRP karena meningkatkan sitokin pro- inflamasi. Sitokin pro- inflamasi seperti IL- 6, IL- 1, dan TNF α memicu sintesis CRP, namun dari ketiganya IL- 6 yang paling berperan. Sintesis CRP dimulai sangat cepat setelah adanya stimulus fase aktif. Kadar CRP serum meningkat sampai dengan di atas 5 mg/L dalam waktu enam jam setelah pembedahan dan mencapai puncaknya dalam waktu 48 jam. Kadar CRP serum normal adalah kurang dari 1 mg/L, namun pada keadaan inflamasi akut jumlahnya dapat meningkat sampai dengan 1000 kali. Kadar

CRP meningkat sesuai dengan keadaan stres metabolik, bila stres metabolik dapat teratasi dengan baik kadar CRP mulai menurun 72 jam pasca bedah dan kembali normal pada 7- 10 hari pasca bedah. Waktu paruh CRP adalah 18- 20 jam dan keadaan ini stabil pada semua keadaan, sehat atau sakit. Laju sintesis CRP mempengaruhi kadar CRP dalam sirkulasi di mana hal ini mencerminkan intensitas proses patologis adalah yang menstimulasi produksi CRP.^{9,69}

C- reactive protein diketahui meningkat pada usia lanjut, gaya hidup santai, penderita berat badan berlebih, diabetes mellitus (DM), dan penyakit kardiovaskular (PKV).⁷⁰ *C- reactive protein* diduga berhubungan dengan polimorfisme genetik. Individu dengan CRP alel 1919T dan 790T dihubungkan dengan peningkatan CRP sedangkan individu dengan CRP alel 3872A dan 2667C dihubungkan dengan rendahnya CRP.⁷¹

2.3.3. Aktivitas biologis

C- reactive protein dapat meningkatkan aktivasi endotel; migrasi dan proliferasi sel-sel otot polos vaskular; meningkatkan aktivitas monosit, makrofag, dan *matrix metalloproteinase* (MMP); serta meningkatkan laju trombosis setelah terjadi perlukaan.⁶⁹ *C- reactive protein* dapat berikatan dengan *low density lipoprotein* (LDL) teroksidasi, sel yang mengalami kerusakan, sel yang mengalami apoptosis, dan komplemen.⁶⁷ Dosa⁷² menyimpulkan beberapa hal penting yang diduga dipengaruhi oleh CRP (Gambar 2.6). Kemampuan CRP dalam mengaktivasi komplemen sangat berperan pada berlanjutnya proses inflamasi. Aktivasi komplemen berkepanjangan menyebabkan peningkatan sitokin pro- inflamasi dan menghambat proses penyembuhan pasca bedah.⁶⁴



Gambar 2.6. Aktivitas biologis CRP di dinding pembuluh darah. IL= interleukin, MMP= *matrix metalloproteinase*, eNOS= *endthelial nitric oxide synthase*, PAI= *plasminogenactivator inhibitor*, ET= *endothelin*, MCP= *monocyte chemotactic protein*, ICAM= *intercellular adhesion molecule*, VCAM= *vascular cell adhesion molecule*, AT= *angiotensin*, ROS= *reactive oxygen species*, VSMC= *vascular smooth muscle cell*, NFκB= *nucleor factor κB*, MAP= *mitogen- activoted protein*, iNOS= *inducible nitric oxide synthase*.
Sumber: Dosa⁷² (telah diolah kembali).

2.3.4. Pengukuran

Kadar CRP kuantitatif diukur dengan metode *enzyme- linked immunoabsorbent assay* (ELISA), awalnya molekul CRP bereaksi dengan *peroxidase- conjugated antibodies* spesifik kemudian dengan hidrogen peroksida. Perubahan warna yang dihasilkan setelah ditambah dengan hidrogen peroksida kemudian diamati dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm dan disesuaikan dengan kurva standar untuk mengetahui kadar CRP. Pada pemeriksaan ini tidak diperlukan puasa dan tidak dipengaruhi variasi diurnal. Kadar CRP dinilai tinggi bila lebih dari 10 mg/L, sedang bila 3- 10 mg/L, dan rendah bila kurang dari 3 mg/L.^{9,70}

2.4. Terapi gizi adekuat pasca bedah

2.4.1. Definisi terapi gizi adekuat pasca bedah

Terapi gizi pasca bedah adalah pemberian sejumlah zat gizi dan *agent* terapeutik tambahan tertentu yang dibutuhkan pasien pasca bedah secara oral, enteral, dan atau parenteral untuk meningkatkan atau mempertahankan status gizi.⁷³ Status gizi ini

dipertahankan dengan meningkatkan respon imun dan fungsi usus serta mencegah terjadinya malnutrisi protein akut.⁵⁹ Terapi gizi dikatakan adekuat bila memenuhi 60% kebutuhan energi total (KET) individu.⁵⁴ Penatalaksanaan terapi gizi dilakukan oleh tim terapi gizi yang sebelumnya menentukan status gizi melalui evaluasi keadaan pasien secara menyeluruh.^{74,75}

2.4.2. Kebutuhan dan komposisi terapi gizi pascabedah

Terapi gizi pascabedah didahului dengan penatalaksanaan gizi meliputi riwayat asupan makanan, keadaan klinis, dan data psikososial untuk menentukan status gizi. Pemeriksaan riwayat asupan makanan dilakukan per 24 jam dengan metode tanya ulang dan atau *food record*.^{73,74} Pemeriksaan keadaan klinis mencakup pemeriksaan fisik dan laboratorium. Pemeriksaan fisik di antaranya adalah evaluasi antropometri, edema, luka pascabedah, jumlah serta komposisi cairan yang hilang melalui luka dan atau *drain*, serta kekuatan genggaman tangan. Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan di antaranya adalah keseimbangan nitrogen, status protein serum, fungsi imun, kadar glukosa dan elektrolit serum, fungsi ginjal, fungsi hati, analisis gas darah, serta status vitamin dan mineral. Pada pelaksanaannya penentuan status gizi lebih sering dilakukan melalui pemeriksaan status protein serum seperti albumin, prealbumin, transferin, dan CRP. *C-reactive protein* meningkat secara bermakna 12-48 jam pascabedah sedangkan albumin, prealbumin, dan transferin menurun. Penilaian CRP dengan salah satu jenis dari protein konstitutif secara bersamaan membantu penentuan tingkat stres dan fase anabolik.^{59,73,74}

Kebutuhan energi total individu digunakan untuk memenuhi tiga komponen yaitu *resting energy expenditure* (REE) yang sering ditentukan dengan persamaan Harris-Benedict dikalikan dengan termogenesis dan aktivitas fisik. Trauma, penyakit, dan efek terapi merupakan faktor stres karena dapat mempengaruhi proses metabolisme tubuh. Proses pembedahan merupakan faktor stres yang menyebabkan hipermetabolisme dan peningkatan REE. Peningkatan REE berbanding lurus dengan peningkatan faktor stres yang dialami individu karena: (1) peningkatan penggunaan

oksigen oleh jaringan yang mengalami perlukaan, (2) peningkatan kebutuhan energi berbagai organ, (3) peningkatan *recycling* zat gizi, (4) adanya nyeri, agitasi, *abnormal posturing*, peningkatan tonus otot, kejang, dan demam. Luka bakar dapat menyebabkan REE meningkat 100%, sepsis 50%, trauma 40%, dan proses pembedahan 30%. Secara umum pasien pasca bedah membutuhkan energi 25- 30 kkal/ kgBB/ hari (Tabel 2.3).^{59,75}

Tabel 2.3. Estimasi kebutuhan energi pasien pasca bedah berdasarkan berat badan.

Klasifikasi status gizi	IMT (kg/ m ²)	Asupan kalori (kkal/ kgBB/ hari)
Berat badan kurang	< 18,5	40
Normal	18,5 - 22,9	25- 30
Berat badan lebih	23,0 - 24,9	25- 30
Obesitas tingkat I	25,0 - 29,9	20- 25
Obesitas tingkat II	≥ 30	20- 25

Sumber: Kozar dkk⁵⁹

Kehilangan protein tubuh pasca bedah meneapai 16- 20% di mana 67- 80% di antaranya adalah protein otot.⁷⁵ Secara umum asupan protein pasca bedah berguna untuk proses penyembuhan luka dan meningkatkan atau setidaknya mempertahankan keseimbangan nitrogen.⁷⁶ Kebutuhan protein pasca bedah adalah 1,5- 2,0 g/kgBB/hari setara dengan 0,2- 0,3 g N/kgBB/hari, dengan demikian maka rasio kalori non-protein terhadap nitrogen dapat diturunkan dari 120: 1 menjadi 80: 1.^{59,75} Rasio kalori non- protein terhadap nitrogen adalah rasio yang menggambarkan bahwa protein tidak akan dipecah sebagai sumber energi.⁵⁹

Lipid terutama berperan sebagai bahan baku mediator inflamasi seperti prostaglandin dan isoprostan serta sumber energi ketika pasca bedah.⁷⁷ Kebutuhan lipid pasca bedah adalah 25- 30% dari KET atau maksimal adalah 2 g/kgBB/hari.⁵⁹

Karbohidrat merupakan sumber energi utama yang membantu aktivitas proliferasi dan fagositik. Peran karbohidrat yang tidak berkaitan dengan sumber energi adalah fungsinya sebagai salah satu komponen glikoprotein atau glikolipid

yang berperan pada respon imun. Kebutuhan karbohidrat pasca bedah adalah 50-60% dari KET. Pemberian karbohidrat harus memperhatikan keadaan hiperglikemia yang sering terjadi karena stres metabolik pasca bedah.^{59,78}

Kebutuhan cairan pasca bedah adalah 30- 35 ml/kgBB/hari. Keseimbangan cairan harus diperhatikan dengan baik karena cairan berlebihan menyebabkan edema serta berhubungan dengan ileus pasca bedah dan pemanjangan waktu pengosongan lambung.⁷⁵ Keseimbangan cairan yang sesuai menyebabkan waktu pengosongan lambung, intoleransi asupan, dan pergerakan usus lebih cepat pulih dibandingkan dengan keseimbangan cairan yang positif.⁵⁴

Suplementasi mikronutrien diperlukan untuk proses penyembuhan luka. Kebutuhan vitamin, mineral, dan *trace element* diberikan sesuai dengan *Recommended Dietary Allowances* (RDA) (Tabel 2.4 dan 2.5). Kecukupan vitamin, fosfat, dan elektrolit harus diperhatikan untuk mencegah terjadinya masalah *refeeding* ketika asupan makronutrien meningkat. Individu dengan asupan sangat rendah selama lebih dari lima hari berisiko tinggi untuk mengalami masalah *refeeding*, untuk itu asupan energi hanya diberikan 80% dari KET selama dua hari pertama dengan asupan vitamin B kompleks terutama tiamin, multivitamin lain, dan *trace element* yang cukup.⁷⁵ Kecukupan vitamin C, E, dan B₆ juga harus diperhatikan karena berperan pada peningkatan fungsi limfosit dan berhubungan langsung dengan penurunan RFA.³²

Tabel 2.4. Kebutuhan *trace element* usia dewasa (> 19 tahun).

	Dosis enteral RDA (1989)	Dosis parenteral AMA (1979)
Besi (mg)	10- 15	Tidak ditentukan
Seng (mg)	12- 15	2,5- 6,0
Copper (mg)	1,5- 3,0	0,5- 1,5
Iodin (µg)	150	Tidak ditentukan
Mangan (mg)	2,0- 5,0	0,15- 0,8
Fluorida (mg)	1,5- 4,0	Tidak ditentukan
Kromium (µg)	50- 200	10- 15
Selenium (µg)	55- 70	Tidak ditentukan
Molibdenum (µg)	75- 250	Tidak ditentukan

Sumber: National Collaborating Centre for Acute Care⁷⁵ (telah diolah kembali)

Universitas Indonesia

Tabel 2.5. Kebutuhan vitamin usia dewasa (> 19 tahun).

	Dosis enteral		Dosis parenteral
	RDA (1989)	DRI	AMA (1975)
Vitamin larut lemak:			
Vitamin A	800- 1000 µg RE	-	3300 IU
Vitamin D	5- 10 µg	5- 15	200 IU
Vitamin E	8- 10 mg α- TE	µg	10 IU
Vitamin K	60- 80 µg	-	0,5 mg
Vitamin larut air:			
Vitamin B ₁ (tiamin) (mg)	1,0- 1,5	1,1- 1,2	3
Vitamin B ₂ (riboflavin) (mg)	1,2- 1,7	1,1- 1,3	3,6
Niacin (mg)	13- 19	14- 16	40
Vitamin B ₆ (piridoksin) (mg)	1,6- 2,0	1,3- 1,7	4
Vitamin B ₁₂ (cyanocobalamin) (µg)	2	2,4	5
Vitamin C (asam askorbat) (mg)	60	-	100
Asam folat (µg)	180- 200	400	400
Biotin (µg)	30- 100	30	60
Asam pantotenat (mg)	4- 7	5	15

Sumber: Visser dkk,³² National Collaborating Centre for Acute Care⁷⁵ (telah diolah kembali)

2.3.3. Metode pemberian terapi gizi adekuat pasca bedah

Metode pemberian terapi gizi adekuat terdiri dari metode per oral, enteral, dan parenteral. Bila memungkinkan maka asupan per oral lebih diutamakan karena berhubungan bermakna dengan penurunan lama rawat dan peningkatan berat badan selama masa rawat (Gambar 2.7). Namun metode per enteral dengan *enteral tube feeding* (ETF) harus dipertimbangkan bila diduga terjadi intoleransi atau asupan tidak adekuat dalam 1- 2 hari ke depan pada penderita malnutrisi berat, 3- 5 hari ke depan pada penderita malnutrisi sedang, dan 5- 7 hari ke depan pada penderita malnutrisi ringan. Jalur penggunaan ETF terdiri dari gastrik dan pasca pilorik. Pipa gastrik adalah penggunaan ETF melalui lambung, merupakan metode termudah, dan digunakan pada pasien tanpa disfungsi saluran cerna atas. Jalur pasca pilorik terdiri dari duodenal dan yeyunal yang digunakan pada pasien dengan disfungsi saluran cerna atas.⁷⁹ Jika ETF tidak dapat ditoleransi maka metode parenteral patut dipertimbangkan (Gambar 2.8). Pelaksanaan metode parenteral sebaiknya tetap

Universitas Indonesia

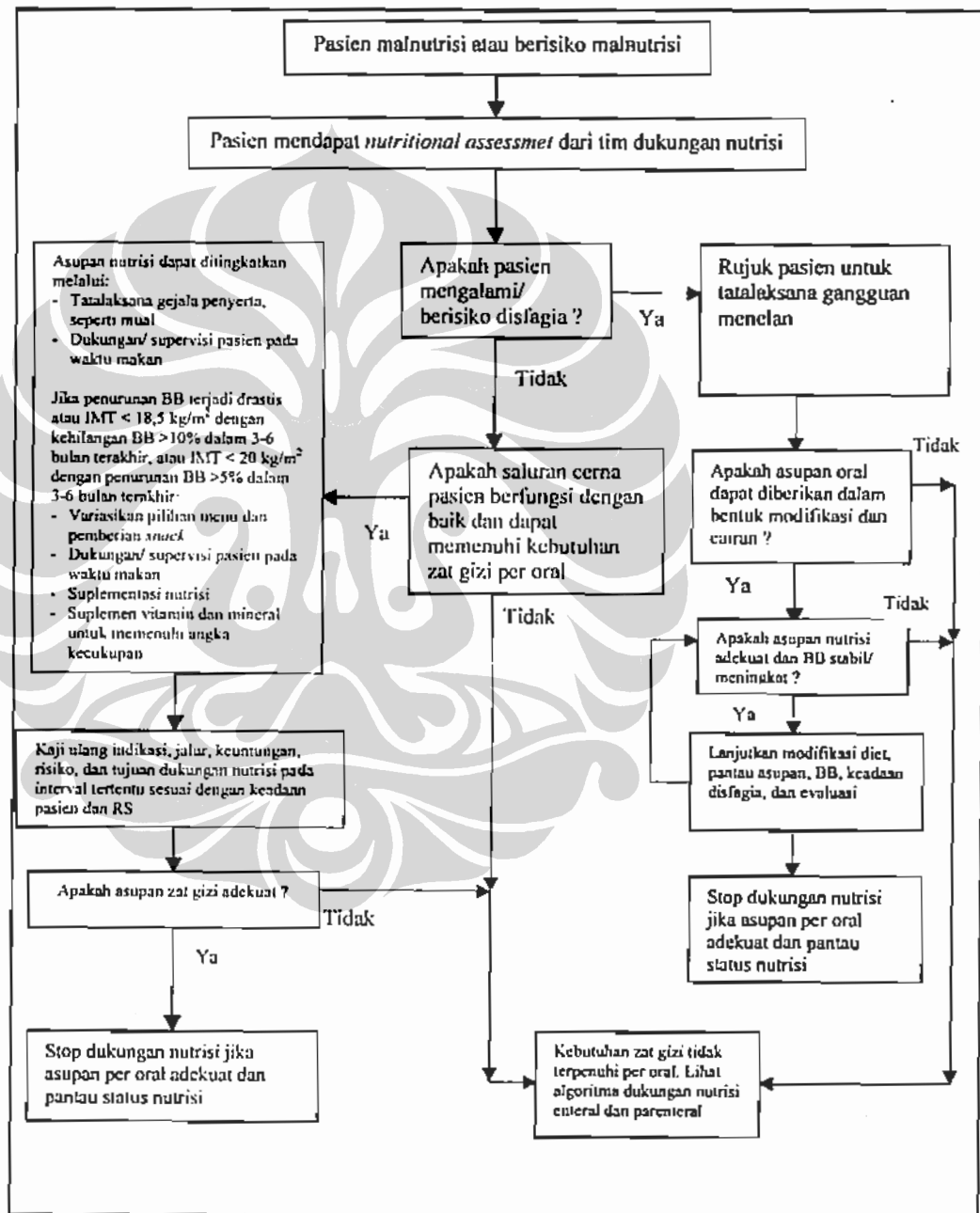
disertai dengan asupan per enteral sebanyak 10 ml/jam untuk menjaga fungsi usus dan mengurangi kemungkinan kolestasis.^{75,80}

Terapi gizi adekuat dianjurkan diberikan sedini mungkin yaitu dalam 24 jam pasca bedah. Nutrisi enteral (NE) dapat diberikan melalui ETF dengan penempatan tepi distal ETF di proksimal anastomosis. Pemberian nutrisi enteral dini ini berkaitan dengan penurunan komplikasi dan lama rawat serta tidak menimbulkan risiko intoleransi gaster, pneumonia, kebocoran anastomose, abses intra- abdomen, dan kematian.^{59,75} Asupan gizi melalui ETF diberikan 10- 20 ml/jam saat awal pemberian, kemudian ditingkatkan sesuai dengan toleransi gastrointestinal. *Percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG) sebaiknya digunakan bila ada indikasi penggunaan ETF dalam waktu lebih dari empat minggu dan bila terdapat intoleransi terhadap ETF.^{54,79}

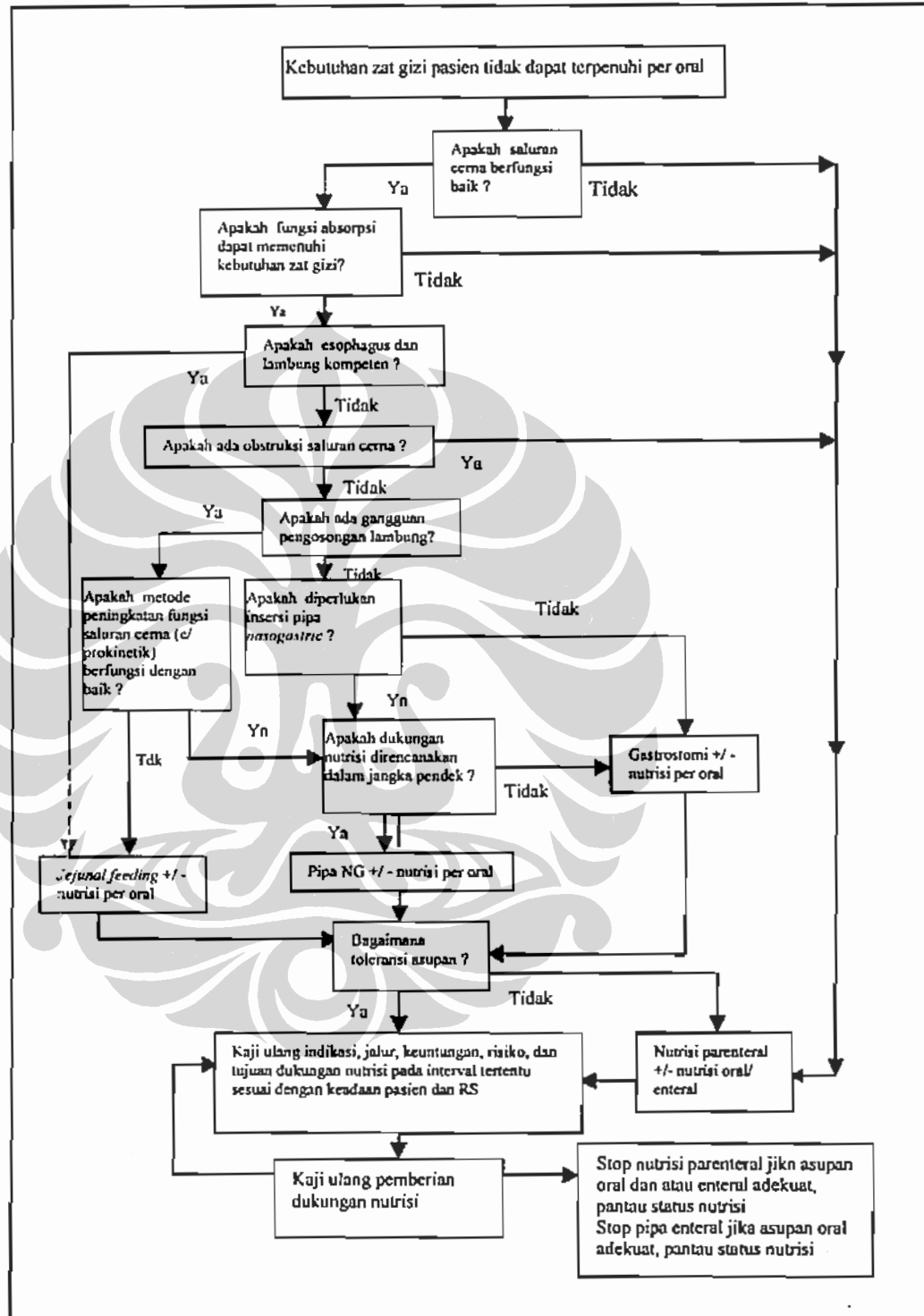
Pemberian NE dapat secara intermiten dan atau kontinu. Metode intermiten digunakan pada pemberian NE yang melalui lambung, lebih fisiologis, ekonomis, dan aman karena mengurangi kemungkinan kolonisasi bakteri. Metode kontinu digunakan pada pasien dengan penurunan motilitas dan pengosongan lambung, status metabolik kurang stabil, dan memerlukan pemantauan kadar glukosa darah teratur. Penggunaan ETF untuk NE dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang dapat dicegah dengan pemantauan berkala dan teliti.⁸¹

Nutrisi parenteral (NP) adalah pemberian sejumlah zat gizi secara intravena melalui vena sentral dan perifer yang secara umum digunakan bila ETF tidak dapat diberikan dan terjadi gagal fungsi intestinum di mana penyerapan zat- zat gizi menjadi tidak adekuat. Gagal fungsi intestinum ini berupa obstruksi, ileus, dismotilitas, fistulae, reseksi, dan malnutrisi berat. Nutrisi parenteral perifer dipertimbangkan pada pasien yang memerlukan dukungan ini dalam waktu singkat yaitu kurang dari 14 hari namun bila diduga akan diberikan dalam waktu lama maka diberikan melalui vena sentral. Nutrisi parenteral dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti tromboflebitis, tromboemboli, oklusi kateter, dan lain- lain yang kemungkinannya dapat dikurangi bila pemasangan kateter intravena dilakukan

dengan baik dan oleh petugas terlatih. Komplikasi metabolik seperti sindrom *refeeding*, hiperglikemia, dan disfungsi hati juga dapat terjadi untuk itu diperlukan pemantauan ketat setelah pemberian NP.⁸¹



Gambar 2.7. Algoritma nutrisi per oral
Sumber: National Collaborating Centre for Acute Care⁶¹ (telah diolah kembali)
Universitas Indonesia



Gambar 2.8. Algoritma nutrisi enteral dan parenteral
 Sumber: National Collaborating Centre for Acute Care⁶¹ (telah diolah kembali).

2.3.4. Jenis terapi gizi adekuat pasca bedah

Jenis terapi gizi adekuat pasca bedah ini adalah berkaitan dengan formula yang diberikan baik secara oral, enteral, dan parenteral. Formula NE sebagian besar mengandung 1 kkal/ml energi dan 0,04 g/ml protein. Beberapa formula siap pakai juga dilengkapi dengan suplementasi vitamin, mineral, *trace element*, serat, dan zat gizi spesifik (Tabel 2.6).^{54,79} Pilihan jenis formula yang akan diberikan dipengaruhi oleh kebutuhan nutrisi individu, kemampuan absorpsi saluran cerna, motilitas, dan adanya gangguan fungsi organ tertentu seperti hati atau ginjal. Seperti yang tertera pada tabel 2.6 pilihan formula pada dasarnya terbagi menjadi tiga golongan besar yaitu polimerik, oligomerik, dan spesifik. Formula polimerik adalah formula dengan nitrogen dalam bentuk protein utuh, karbohidrat kompleks, dan lipid bentuk trigliserida rantai panjang. Formula oligomerik atau siap serap mengandung nitrogen dalam bentuk peptida rantai pendek dan atau asam amino, karbohidrat rantai pendek, dan lipid bentuk trigliserida rantai sedang. Tujuan pemberian formula oligomerik adalah untuk meningkatkan absorpsi zat gizi pada keadaan malabsorpsi dan maldigesti. Formula spesifik adalah formula untuk keadaan tertentu seperti untuk keadaan gagal nafas terdapat formula dengan rasio karbohidrat terhadap lemak yang rendah, untuk penderita gangguan ginjal dibutuhkan formula rendah protein dan elektrolit, untuk penderita gangguan hati dibutuhkan formula cukup asam amino rantai cabang, dan untuk penderita *high output stoma* dibutuhkan formula dengan suplementasi natrium.⁸⁰

Tabel 2.6. Jenis- jenis formula enteral.

Jenis formula	Kegunaan dan komposisi
Standar (1 kkal/ mL)	Sesuai untuk sebagian besar pasien. Kombinasi dengan serat larut dan tidak larut diindikasikan untuk pasien yang membutuhkan terapi gizi jangka panjang.
Berenergi tinggi (1,2 – 2,0 kkal/ mL)	Sesuai untuk pasien dengan restriksi cairan dan peningkatan kebutuhan zat gizi. Kombinasi dengan serat larut dan tidak larut diindikasikan untuk pasien yang membutuhkan terapi gizi jangka panjang.
Elemental	Mengandung nitrogen dalam bentuk asam amino atau oligopeptida yang sesuai untuk maldigesti dan malabsorpsi.
Tanpa susu (1 kkal/ mL)	Mengandung protein kedelai.
Rendah natrium (1 kkal/ mL)	Mengandung natrium 10- 15 mmol / L.
Renal	Rendah natrium, kalium, dan fosfat. Kandungan protein bervariasi.
Respirasi	Mengandung tinggi lemak sebagai sumber energi yang berguna untuk penderita gagal nafas.
Imun	Mengandung sejumlah nutrisi spesifik yang bersifat imunonutrisi.
Yeyunostomi/ ileostomi <i>high output</i>	Mengandung natrium 100 mmol/ L dengan osmolalitas 300 mOsm/ L.

Sumber: National Collaborating Centre for Acute Care⁶¹ (telah diolah kembali).

2.3.5. Pemantauan terapi gizi adekuat pasca bedah

Pemantauan terapi gizi adekuat pasca bedah bertujuan untuk: (1) memastikan bahwa terapi gizi diberikan secara aman dengan mendeteksi serta menangani komplikasi yang ditimbulkan sedini dan seefektif mungkin, (2) penanganan lanjutan bila tujuan terapi gizi telah tercapai, (3) mengubah metode dan atau formula yang diberikan agar efektivitas terapi gizi meningkat. Protokol pemantauan (Tabel 2.7 dan 2.8) yang

Universitas Indonesia

menyeluruh harus mencakup semua tujuan tersebut di atas. Jenis dan frekuensi pemantauan tergantung pada keadaan klinis dan penyakit dasar, abnormalitas hasil pemeriksaan sebelumnya, metode dan toleransi terapi gizi yang diberikan, dan ketersediaan sarana. Beberapa tes bersifat kurang spesifik dan abnormalitas hasil tes dapat disebabkan oleh hal lain selain gizi, untuk itu diperlukan interpretasi hasil pemeriksaan yang baik. Hal ini harus sangat diperhatikan terutama saat pasien mengalami RFA dan atau *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Indikasi, jalur, risiko, keuntungan, dan tujuan terapi gizi harus dievaluasi teratur dengan waktu pelaksanaan evaluasi tergantung pada keadaan pasien dan ketersediaan sarana.⁸²

Pemantauan yang berhubungan dan tersering dilakukan untuk status gizi adalah pemeriksaan protein serum tubuh yaitu albumin, prealbumin, dan transferin. Albumin berguna untuk mengevaluasi malnutrisi kronik namun tidak untuk keadaan akut karena waktu paruhnya yang panjang. Prealbumin dan transferin lebih baik untuk penentuan status gizi karena waktu paruhnya yang singkat. Hati lebih memprioritaskan produksi PFA seperti CRP dibandingkan dengan protein konstitutif, untuk itu pemeriksaan albumin dan prealbumin sebenarnya kurang sesuai untuk menilai keadekuatan terapi gizi saat RFA. *C-reactive protein* adalah PFA sensitif yang dapat meningkat 20-30 mg/L dalam 12- 72 jam pascabedah serta dapat digunakan sebagai indikator tingkat inflamasi. Hati mulai mensintesis protein konstitutif hanya bila kadar CRP menurun. Penurunan kadar CRP 10-15 mg/ L berhubungan dengan peningkatan kadar prealbumin 0,5-1,0 mg/dL.⁵⁴

Tabel 2.7. Protokol pemantauan terapi gizi.

Parameter	Frekuensi	Kegunaan
Zat gizi:		
1. Analisis asupan	Setiap hari	Menilai kecukupan dan metode pemberian zat gizi
2. Keseimbangan cairan	Setiap hari	Menilai status hidrasi
Antropometrik:		
1. Berat badan	Setiap hari jika membutuhkan penilaian keseimbangan cairan, bila tidak 1x/ minggu	Mengetahui status gizi dan menilai tujuan terapi gizi
2. Indeks massa tubuh (IMT)	Setiap bulan	
3. Lingkar lengan atas	Setiap bulan terutama jika berat badan sulit dinilai	
4. Tebal lipatan lemak tricep	Setiap bulan terutama jika berat badan sulit dinilai	
Fungsi saluran cerna:		
1. Nausea/ vomitus	Setiap hari, bila ada perbaikan menjadi 2x/ minggu	Mengetahui toleransi asupan
2. Diare	Setiap hari, bila ada perbaikan menjadi 2x/ minggu	Mengetahui penyebab diare dan toleransi asupan
3. Konstipasi	Setiap hari, bila ada perbaikan menjadi 2x/ minggu	Mengetahui penyebab konstipasi dan toleransi asupan
4. Distensi abdomen	Sesering mungkin	Mengetahui toleransi asupan
Inseri ETF:		
1. Posisi ETF	Sebelum pemberian nutrisi	Mengetahui posisi ETF
2. Erosi hidung	Setiap hari	Mengetahui toleransi ETF
3. Fiksasi	Setiap hari	Mencegah dislokasi ETF
4. Kinerja ETF	Setiap hari	Mengetahui ketahanan dan penyumbatan ETF
Gastrostomi dan jejunostomi		
1. Stoma	Setiap hari	Mengetahui adanya infeksi dan <i>gastric leakage</i>
2. Posisi pipa	Setiap hari	Mengetahui posisi pipa
3. Inseri dan rotasi pipa	Setiap minggu	Mencegah <i>overgranulasi</i> dan sindrom <i>buried- bumper</i>
Nutrisi parenteral		
1. Kateter	Setiap hari	Mengetahui tromboflebitis
Keadaan klinis		
1. Keadaan umum	Setiap hari	Mengetahui toleransi asupan
2. Penggunaan obat- obatan	Setiap hari dan dapat dikurangi menjadi 1x/ bulan	Mencegah interaksi obat dan nutrient
Tercapainya tujuan jangka pendek dan panjang	Setiap hari kemudian 2x/ minggu sesuai keadaan klinis	Mengetahui tercapainya tujuan terapi gizi dan keadaan pasien secara menyeluruh

Sumber: National Collaborating Centre for Acute Care⁸² (telah diolah kembali).

Universitas Indonesia

Tabel 2.8. Protokol pemantauan terapi gizi berdasarkan data laboratorium.

Parameter	Frekuensi	Kegunaan
Natrium, kalium, urea, kreatinin	- Saat awal - Setiap hari sampai dengan stabil kemudian 1- 2x/ minggu	Mengetahui fungsi ginjal serta status cairan dan elektrolit
Glukosa	- Saat awal - 1- 2x/ hari bahkan lebih jika dibutuhkan sampai dengan stabil kemudian setiap minggu	Mengetahui intoleransi glukosa
Magnesium, fosfat	- Saat awal - Setiap hari jika berisiko mengalami sindrom <i>refeeding</i> - 3x/ minggu sampai dengan stabil kemudian setiap minggu	Mendeteksi deplesi
Tes fungsi hati	- Saat awal - 2x/ minggu sampai dengan stabil kemudian setiap minggu	Mengetahui komplikasi nutrisi parenteral
Kalsium, albumin	- Saat awal kemudian setiap minggu	Mendeteksi hipokalsemia, hiperkalsemia, dan status protein
<i>C- reactive protein</i>	- Saat awal kemudian 2- 3x/ minggu sampai dengan stabil	Menentukan tingkat inflamasi dan membantu interpretasi status protein, <i>trace element</i> , dan vitamin
Zinc, copper	- Saat awal kemudian 2- 4x/ minggu sampai dengan stabil	Mengetahui defisiensi

Sumber: National Collaborating Centre for Acute Care⁸² (telah diolah kembali).

2.5. Peran terapi gizi adekuat terhadap kadar *C- reactive protein* serum dan glukosa plasma pasien pasca bedah

Wu dkk¹⁶ mengevaluasi pengaruh NE yang disuplementasi dengan glutamin, arginin, dan asam lemak omega-3 pada 48 pasien pasca bedah kanker gastrointestinal. Subyek penelitian diacak menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P) dengan karakteristik yang tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.

Kelompok K mendapat diet standar isokalorik dan *isonitrogenous* sedangkan kelompok P mendapat diet yang disuplementasi dengan glutamin, arginin, dan asam

lemak omega-3. Semua kelompok mendapat NE pada 48 jam sampai dengan hari kedelapan pasca bedah dan diperiksa kadar CRP serum pra bedah pada hari kesatu dan kedelapan pasca bedah.¹⁶

Tabel 2.9. Hasil penelitian Wu dkk.

Kelompok	Basal (mg/L)	H +1 pasca bedah (mg/L)	H +8 pasca bedah (mg/L)
Imunonutrisi	0,4 ± 0,1	4,8 ± 2,3	2,0 ± 1,1*
Kontrol	0,3 ± 0,1	4,6 ± 1,8	3,9 ± 2,3*

* p < 0,05

Sumber: Wu dkk¹⁶

Wu dkk¹⁶ mendapatkan bahwa kadar CRP serum subyek yang mendapat terapi gizi adekuat dan imunonutrisi berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok K (Tabel 2.9). Kelompok P mengalami penurunan CRP serum sebanyak 2,8 mg/L setelah delapan hari pembedahan sedangkan kelompok K mengalami penurunan CRP serum sebanyak 0,5 mg/ L. Kelompok perlakuan mendapatkan asupan kalori, protein, dan imunonutrisi lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa asupan kalori, protein, dan imunonutrisi yang adekuat berperan pada penurunan tingkat inflamasi.

Helminen dkk¹⁸ menguji peran terapi gizi adekuat secara prospektif, acak, dan tidak tersamar pada 100 subyek pasca bedah keganasan gastrointestinal dengan karakteristik kelompok kontrol dan perlakuan tidak berbeda bermakna. Kelompok P mendapatkan suplementasi diet cair 3x 300 ml dengan kandungan energi 900 kkal, arginin 12 g, asam lemak omega-3 3 g, dan nukleotida 1,2 g. Sedangkan kelompok kontrol mendapat terapi gizi standar yaitu cairan glukosa 5% secara intravena dan tidak mendapatkan asupan nutrisi enteral pada 2- 3 hari pasca bedah. Asupan energi kelompok perlakuan adalah 1800 kkal sedangkan asupan protein tidak diketahui. Penulis tidak mengetahui dengan pasti asupan energi dan protein kelompok K. Hasil penelitian Helminen dkk¹⁸ menyatakan bahwa terapi gizi adekuat menghasilkan perubahan kadar CRP serum yang tidak berbeda bermakna antara kelompok P dengan

K (Tabel 2.10). Penurunan kadar CRP serum yang tidak bermakna ini mungkin disebabkan karena jumlah perdarahan pada kelompok perlakuan Helminen dkk¹⁸ lebih tinggi daripada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan Wu dkk.¹⁶ Peningkatan jumlah perdarahan berbanding lurus dengan peningkatan stres metabolik dan tingkat inflamasi. Kadar CRP serum kelompok kontrol tampak lebih rendah dan turun lebih cepat pada hari keenam pasca bedah. Hal ini diduga karena kadar CRP serum basal kelompok kontrol lebih rendah secara bermakna.

Tabel 2.10. Hasil penelitian Helminen dkk.

Kelompok	Basal (mg/L)	H +2 pasca bedah (mg/L)	H +6 pasca bedah (mg/L)	H +10 pasca bedah (mg/L)
Perlakuan	10 (2- 53)	154 (48- 319)	46 (10- 229)	10 (2- 36)
Kontrol	10 (1- 35)	145 (33- 226)	29 (6- 126)	10 (1- 20)
Kemaknaan (p)	0,026	0,043	0,017	0,024

Sumber: Helminen dkk¹⁸

Berger dkk¹³ melakukan penelitian prospektif, acak, dan tersamar ganda pada 113 subyek penelitian pasca bedah jantung. Karakteristik kedua kelompok adalah sama. Kedua kelompok mendapat dukungan NE dan NP yang pemberiannya disesuaikan dengan keadaan klinis subyek. Kebutuhan kalori dihitung dengan rumus *Harris- Benedict* dan kelompok perlakuan mendapat suplementasi antioksidan selama lima hari (Tabel 2.11).

Tabel 2.11. Suplemen antioksidan untuk kelompok perlakuan Berger dkk.

Mikronutrien	Hari kesatu dan kedua	Hari ketiga- kelima
Zinc (mg)	60	30
Selenium (µg)	540,4	270,2
Vitamin C (mg)	2700	1500
Vitamin B ₁ (mg)	305	102,5
Vitamin E enteral, mg	600	300
Vitamin E iv, mg	12,8	6,4

Sumber: Berger dkk.¹³

Berger dkk¹³ melaporkan bahwa penurunan CRP serum kelompok P berbeda bermakna dengan kelompok K pada hari kelima pasca bedah (Tabel 2.12). Penurunan CRP serum kelompok antioksidan adalah 69 mg/L dan kelompok kontrol adalah 61 mg/L. Asupan kalori dan protein subyek penelitian Berger dkk¹³ tidak diketahui dengan pasti. Asupan antioksidan diketahui berperan juga pada proses penyembuhan luka sehingga tingkat inflamasi lebih cepat menurun.⁷⁷ Suplemen antioksidan yang diberikan oleh Berger dkk¹³ merupakan mikronutrien yang memang sangat diperlukan untuk proses penyembuhan luka. Kadar glukosa sewaktu plasma juga dilaporkan menurun namun tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok (Tabel 2.13). Penurunan kadar GDS plasma ini cenderung mempunyai korelasi dengan penurunan kadar CRP. Hal ini sesuai dengan teori di mana kadar CRP serum dan GDS plasma akan menurun seiring dengan menurunnya tingkat stres metabolik.

Tabel 2.12. Perubahan kadar CRP serum penelitian Berger dkk.

Kelompok	Kadar CRP (mg/L)					
	H 0 bedah	H +1 bedah	H +2 bedah	H +3 bedah	H +4 bedah	H +5 bedah
Antioksidan	59 (2-150)	150 (2-359)	165 (2-317)	123 (20-367)	84 (20-319)	81 (14-243)
Plasebo	39 (2-176)	142 (37-341)	177 (53-410)	158 (44-360)	117 (26-225)	81 (19-178)

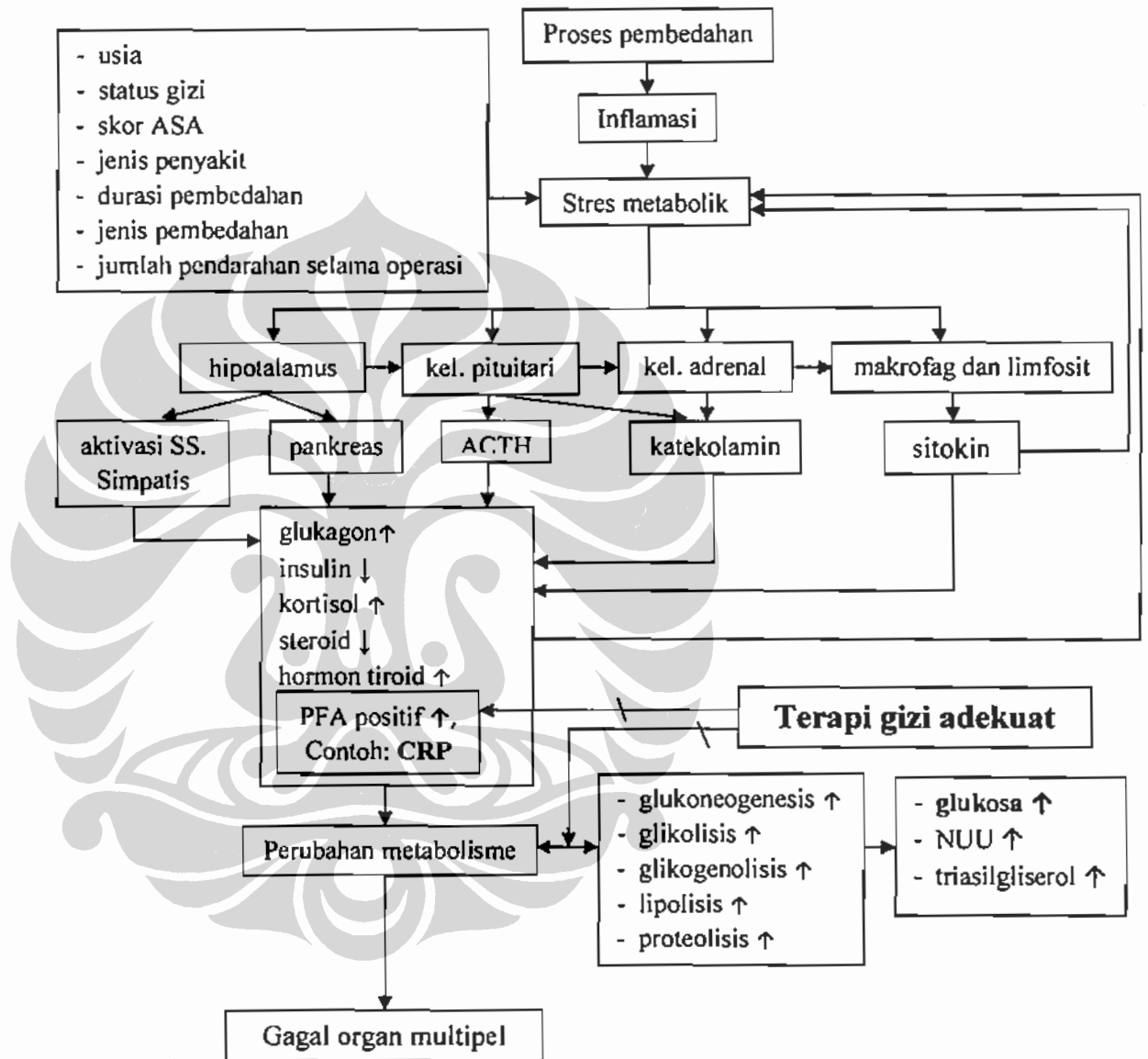
Sumber: Berger dkk.¹³

Tabel 2.13. Perubahan kadar GDS plasma penelitian Berger dkk.

Kelompok	Kadar GDS plasma (mg/dL)					
	H 0 bedah	H +1 bedah	H +2 bedah	H +3 bedah	H +4 bedah	H +5 bedah
Antioksidan	82±2,8	72±1,8	67±1,4	70±1,6	68±1,4	61±1,8
Plasebo	89±2,7	74±1,6	72±1,8	71±2,2	71±1,7	70±1,6

Sumber: Berger dkk.¹³

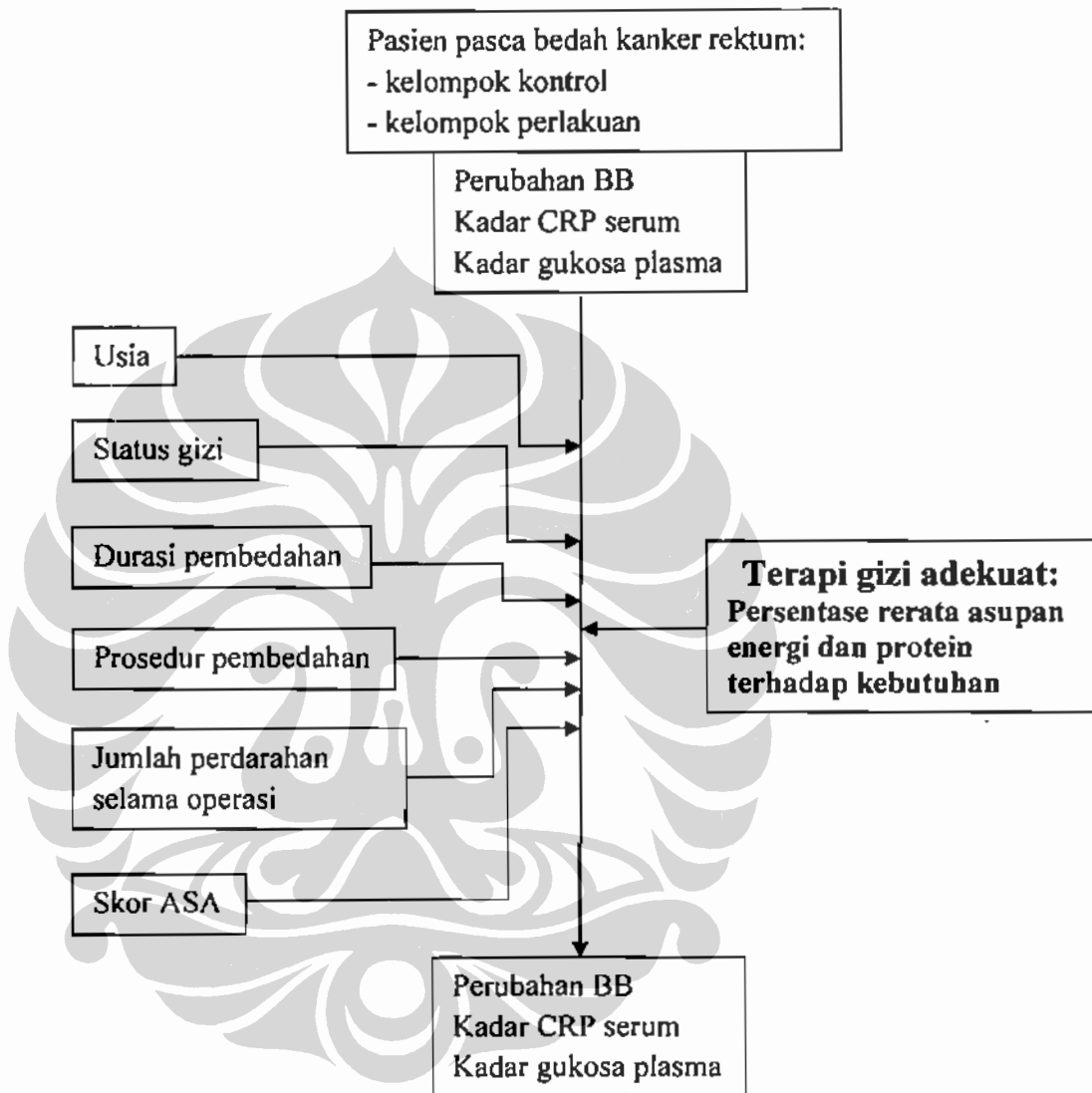
2.6. Kerangka teori



PFA : protein fase akut
 SIRS : *systemic inflammatory response syndrome*
 NUU : nitrogen urea urin
 \ : menghambat

ASA : *American Society of Anesthesiologist*
 ACTH: *adrenocorticotropin hormone*
 CRP : *C- reactive protein*

2.7. Kerangka konsep



→ : diteliti

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan uji eksperimental dengan desain paralel, acak, dan tidak tersamar untuk mengetahui peran terapi gizi adekuat selama tujuh hari terhadap perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma pasien pasca bedah KR pada hari ke satu dan ke tujuh pengamatan.

3.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan di ruang rawat bedah RSUPNCM Jakarta. Pengumpulan data dilaksanakan pada April- Agustus 2009.

3.3. Bahan penelitian

3.3.1. Populasi penelitian

Populasi target adalah seluruh pasien pasca bedah KR. Populasi terjangkau adalah seluruh pasien pasca bedah KR yang menjalani perawatan di ruang rawat bedah kelas III dari bulan April- Agustus 2009 dan memenuhi kriteria penelitian.

3.3.2. Subyek penelitian

Subyek penelitian diambil dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria penelitian serta secara tertulis menyatakan bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani formulir persetujuan yang disediakan.

3.3.3. Kriteria penelitian

Kriteria penerimaan

1. Laki-laki dan perempuan pasca bedah KR 12- 48 jam yang berusia 18- 59 tahun.^{12,83}
2. Bersedia menjadi subyek penelitian.

Kriteria penolakan

1. Sebelum pembedahan dinyatakan menderita pankreatitis akut, diabetes mellitus, dan PKV oleh ahli bedah digestif RSUPNCM berdasarkan catatan medis pasien.⁸⁴
2. Menjalani prosedur pembedahan KR lain, selain LAR dan APR
3. Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik dinyatakan hamil untuk perempuan.
4. Nilai IMT kurang dari 17,0 kg/m² dan lebih dari 22,9 kg/m².⁸⁵

Kriteria pengeluaran

Subyek penelitian tidak kooperatif.

3.3.4. Besar sampel

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times S}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)} \right]^2$$

Dengan ketentuan :

n = besar sampel minimal masing-masing kelompok

$Z\alpha$ = deviasi relatif yang menggambarkan derajat kepercayaan dalam pengambilan kesimpulan statistik ($\alpha = 0,05$ maka $Z\alpha = 1,96$)

$Z\beta$ = deviasi relatif yang menggambarkan tingkat kekuatan uji statistik dalam menetapkan kemaknaan ($\beta = 0,02$ maka $Z\beta = 0,842$)
(*power* = 0,80)

S = simpang baku kadar CRP plasma 11 mg/L⁹³

$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ = selisih rerata kedua kelompok yang bermakna (konsentrasi CRP serum sebesar 14 mg/L)

Maka jumlah sampel yang diperlukan:⁸⁶

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times S}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)} \right]^2$$

$$\begin{aligned}
 n_1 = n_2 &= 2 \left[\frac{(1,96 + 0,842) \times 11}{14} \right]^2 \\
 &= 2 \left[\frac{2,802 \times 11}{14} \right]^2 \\
 &= 10
 \end{aligned}$$

Jadi dibutuhkan sampel sebanyak enam subyek, jika ditambahkan dengan perkiraan *drop out* 20%, maka besar sampel minimal yang diperlukan untuk tiap kelompok adalah 12 subyek. Untuk dua kelompok diperlukan sampel sebanyak 24 subyek penelitian.

3.3.5. Teknik pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling* sampai jumlah sampel terpenuhi.

3.3.6. Nutrisi yang diberikan

1. Kelompok perlakuan mendapat terapi gizi adekuat pascabedah.
2. Kelompok kontrol mendapat diet standar RSUPNKM.

3.4. Instrumen pengumpulan data

3.4.1. Kuesioner

Formulir A

1. Formulir A1 Lembar Informasi Penelitian
2. Formulir A2 Formulir Persetujuan
3. Formulir A3 Formulir Seleksi

Formulir B

1. Formulir B1 Data Pasien
2. Formulir B2 Catatan asupan nutrisi 1x 24 jam

Formulir C Prosedur Pemeriksaan Laboratorium

3.4.2. Peralatan dan spesimen

1. Timbangan berat badan *bed scale* elektrodigital Seca seri 984 dengan ketelitian 0,1 kg.
2. *Microtoise* dengan ketelitian 0,1 cm.
3. Pipet mikro.
4. Jarum suntik, tabung *plain vacutainer*, tabung EDTA, dan kapas alkohol.
5. Darah vena kubiti 2 ml.
6. Kotak pendingin untuk menyimpan spesimen sebelum pemusingan darah dan lemari pendingin untuk menyimpan spesimen setelah pemusingan darah.

3.5. Cara memperoleh subyek penelitian

1. Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) dilakukan pendataan pasien pasca bedah di ruang rawat bedah RSUPNCM Jakarta.
2. Subyek dan atau keluarga subyek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian diberi lembar informasi serta dijelaskan mengenai tujuan penelitian, pemeriksaan yang dialami, manfaat dan kerugian menjadi subyek penelitian, dan menandatangani lembar persetujuan sebagai peserta penelitian.

3.6. Pelaksanaan penelitian

3.6.1. Wawancara

Metode wawancara dilakukan untuk mendapatkan data identitas pasien, riwayat penyakit dahulu dan sekarang, serta riwayat makan dengan *food record* dan *food recall* 1X 24 jam. Wawancara dilakukan dengan menggunakan lembar status. Pengisian lembar status dilakukan oleh perawat .

3.6.2. Pengukuran antropometri

Pengukuran antropometri yang dilakukan pada penelitian ini adalah berat badan (BB) dan panjang badan (PB). Pengukuran dilakukan dengan menggunakan prosedur standar dan setiap pengukuran dilakukan dua kali. Data yang diambil adalah rata-rata dari hasil dua pengukuran. Hasil pengukuran BB dan PB ini digunakan untuk menentukan IMT.

1. Prosedur pengukuran BB

- Timbangan diletakkan di sisi tempat tidur pasien dan bagian penyangga roda diletakkan pada bagian bawah keempat roda tempat tidur pasien.
- Sebelum melakukan penimbangan, skala harus berada pada keadaan seimbang dan menunjukkan angka nol.
- Subyek berbaring mendatar 180 derajat menggunakan pakaian seringan mungkin tanpa alas kaki, kaus kaki, dan penutup kepala di tempat tidur pasien.
- Penimbangan dilakukan sebanyak dua kali dan diambil rata-rata dari kedua pengukuran.⁸⁵
- Hasil penimbangan dikurangi 170,3 kg yaitu berat tempat tidur pasien yang telah distandarisasi, terdiri dari tempat tidur, kasur, bantal, satu helai seprai, satu helai selimut, satu buah tiang infus, dan satu helai perlak.
- Hasil penimbangan dibaca dan dicatat di formulir. Pencatatan dilakukan hingga mendekati angka 0,1 kg.

2. Prosedur pengukuran PB

- Subyek berbaring mendatar 180 derajat dengan kedua lengan lurus di sisi kanan dan kiri tubuh, tanpa alas kaki, kaus kaki, dan penutup kepala di tempat tidur subyek.
- *Microtoise* diletakkan di sisi kanan subyek. Bagian yang tidak dapat bergerak diletakkan di kaki, kedua kaki subyek diluruskan dan tumit kanan subyek menyentuh bagian siku-siku *microtoise*. Bagian yang dapat bergerak dinaikkan dengan hati-hati melewati bagian atas kepala, kemudian diturunkan hingga menekan rambut.
- Pengukuran dilakukan sebanyak dua kali.⁸⁵
- Hasil pengukuran dibaca dan dicatat di formulir. Pencatatan dilakukan hingga mendekati 0,1 cm.

3.6.3. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan CRP serum dan GDS plasma dilakukan dengan mengambil darah vena subyek di daerah kubiti sebanyak 2 ml menggunakan *plain vacutainer* dan

tabung EDTA setelah kulit dibersihkan dengan kapas alkohol. Selanjutnya darah yang sudah diambil disimpan di dalam kotak pendingin dan dibawa ke laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan metode spektrofotometri untuk CRP serum dan GDS plasma.

3.7. Identifikasi variabel

Variabel bebas:

Terapi gizi adekuat pascabedah.

Variabel terikat:

Perubahan BB, kadar CRP serum, dan kadar GDS plasma.

Selanjutnya dicari korelasi antara kadar CRP serum dengan GDS plasma.

3.8. Manajemen dan analisis data

3.8.1. Pengolahan data

Data yang diperoleh diedit dan dikoding untuk kemudian diolah komputer dengan menggunakan program *Statistical Program for Social Science* (SPSS) versi 11.5.

Analisis asupan zat gizi makanan ditentukan dengan program *Nutrisurvey* 2007.

Variabel yang disajikan:

Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik subyek penelitian disajikan secara deskriptif pada variabel perubahan BB, kadar CRP serum, dan kadar GDS plasma. Perubahan BB, kadar CRP serum, dan kadar GDS plasma pada penelitian ini merupakan skala numerik sehingga disajikan dalam bentuk analisis data frekuensi.

3.8.2. Analisis data

Untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi gizi adekuat terhadap status gizi, tingkat inflamasi, dan stres metabolik maka dilakukan analisis statistik sesuai dengan syarat-syarat yang ada:

- a. Skala data untuk status gizi, tingkat inflamasi, dan stres metabolik adalah skala rasio, ordinal.
- b. Skala data untuk pemberian terapi gizi adekuat pascabedah adalah skala rasio, ordinal.

e. Cara pengumpulan data adalah tidak berpasangan.

Untuk data perubahan BB, kadar CRP serum, dan kadar GDS plasma dilakukan uji normalitas data dengan uji *Shapiro- Wilk*. Data berdistribusi normal disajikan dalam nilai rerata sebagai ukuran pemusatan dan standar deviasi sebagai ukuran penyebaran, kemudian dilakukan analisis dengan uji statistik parametrik uji- t tidak berpasangan. Data berdistribusi tidak normal disajikan dalam nilai tengah sebagai ukuran pemusatan dan nilai minimum maksimum sebagai ukuran penyebaran, kemudian dilakukan analisis dengan uji statistik non parametrik Mann-Whitney.

Untuk mengetahui korelasi antara kadar CRP serum dengan kadar GDS plasma maka dilakukan analisis statistik sesuai dengan pemenuhan syarat-syarat yang ada:

- a. Skala data untuk kadar CRP serum adalah skala rasio, ordinal.
- b. Skala data untuk kadar GDS plasma adalah skala rasio, ordinal.

Didapatkan data berdistribusi normal dan dilakukan uji korelasi Pearson.⁸⁷

3.9. Definisi operasional

1. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah laki-laki dan perempuan yang menjalani proses bedah KR dengan prosedur LAR dan APR 12- 48 jam sebelumnya, berusia 18- 59 tahun, dirawat di ruang perawatan pasea bedah RSUPNCM, dan memenuhi kriteria penelitian.

2. Hari ke satu

Hari ke satu adalah waktu pengambilan data subyek sebelum pengamatan, yaitu pada 12- 48 jam pasea bedah, ditentukan berdasarkan waktu berakhirnya pembedahan, serta mengacu pada laporan pembedahan dan atau status anestesi subyek.

3. Hari ke tujuh

Hari ke tujuh adalah waktu pengambilan data subyek setelah pengamatan yaitu pada hari ke tujuh pasea bedah yang ditentukan berdasarkan hari dan tanggal pembedahan, mengacu pada laporan pembedahan dan atau status anestesi subyek.

4. Usia

Usia yang digunakan ialah berdasarkan tanggal lahir yang tertera di kartu tanda penduduk (KTP) dan ditentukan berdasarkan hari ulang tahun terakhir usia subyek.

5. Bedah kanker rektum

Tindakan pembedahan mencakup prosedur LAR dan APR sebagai penatalaksanaan KR yang dialami subyek di ruang operasi, dilakukan oleh ahli bedah digestif atau dokter penanggung jawab pasien.

6. Durasi pembedahan

Ukuran waktu pembedahan yang dialami subyek penelitian di ruang operasi RSUPNKM, dilakukan oleh ahli bedah digestif dan atau dokter penanggung jawab pasien, dan ditentukan berdasarkan laporan pembedahan dan atau status anestesi subyek penelitian. Durasi operasi diklasifikasikan menjadi:

Singkat : < 3 jam

Panjang : \geq 3 jam

7. Jenis pembedahan

Prosedur pembedahan yang dialami subyek penelitian di ruang operasi RSUPNKM, dilakukan oleh ahli bedah digestif dan atau dokter penanggung jawab pasien, dan ditentukan berdasarkan laporan pembedahan subyek penelitian.

8. Jumlah perdarahan selama operasi

Jumlah perdarahan subyek penelitian selama menjalani pembedahan di ruang operasi RSUPNKM, dilakukan oleh ahli bedah digestif dan atau dokter penanggung jawab pasien, dan ditentukan berdasarkan status anestesi subyek penelitian. Jumlah perdarahan selama operasi diklasifikasikan menjadi:

Sedikit : < 750 mL

Banyak : \geq 750 mL

9. Skor ASA

Skor ASA adalah sistem klasifikasi untuk menilai status fisik pasien sebelum pembedahan yang ditentukan oleh *American Society of Anesthesiologist* (ASA) menjadi lima kategori yaitu:

Pasien sehat

: 1

Pasien dengan penyakit sistemik ringan	: 2
Pasien dengan penyakit sistemik berat	: 3
Pasien dengan penyakit sistemik berat yang mengancam jiwa	: 4
Pasien dengan harapan hidup kecil bila tidak dilakukan pembedahan	: 5

10. Status gizi

Status gizi ditentukan berdasarkan IMT yang didapat dengan cara membagi BB dalam kilogram dengan kuadrat PB dalam meter kuadrat. Klasifikasi status gizi berdasarkan IMT menurut Asia Pasifik (2003) dan WHO (2004) sebagai berikut:⁸⁵

Tabel 3.1. Klasifikasi status gizi.

IMT (kg/m ²)	Klasifikasi
< 16,0	Malnutrisi berat
16,0 – 16,9	Malnutrisi sedang
17,0 - 18,4	Malnutrisi ringan
18,5 - 22,9	Normal
23,0 - 24,9	<i>Overweight</i>
25,0 - 29,9	<i>Obese tingkat I</i>
≥ 30	<i>Obese tingkat II</i>

Sumber: Gibson.⁸⁵

Indikator yang diamati pada subyek penelitian adalah BB aktual, yaitu BB yang ditentukan berdasarkan penimbangan BB terakhir subyek yang dilakukan oleh peneliti dengan *bed scale* Seca 984 di ruang perawatan pasca bedah.

11. Diet standar RSUPNCM

Diet standar RSUPNCM adalah diet yang didapat subyek dari unit pelayanan makanan (UPM) RSUPNCM sesuai dengan instruksi yang diberikan oleh ahli bedah digestif dan atau dokter penanggung jawab subyek.

12. Terapi gizi adekuat

Terapi gizi adekuat adalah dukungan gizi seimbang dan optimal sesuai dengan kebutuhan subyek yang didapat subyek berdasarkan analisis tim dukungan nutrisi, yaitu dokter penanggung jawab pasien, dokter spesialis gizi klinik, dietisien, perawat, dan UPM RSUPNCM. Dokter penanggung jawab pasien berkerjasama dengan dokter spesialis gizi klinik, dietisien, dan perawat dalam

menganalisis asupan nutrisi dan hasil analisis asupan nutrisi tersebut disampaikan dalam bentuk diet yang harus diterima subyek penelitian ke UPM RSUPNCM. Pelaksanaan diet dilakukan oleh UPM RSUPNCM, bila subyek perlu dukungan nutrisi tambahan, dokter spesialis gizi klinik akan memodifikasi cara pemberian nutrisi serta menambahkan formula nutrisi enteral dan atau parenteral. Kebutuhan nutrisi subyek penelitian dihitung berdasarkan:

- Kebutuhan energi basal

Kecukupan asupan energi berdasarkan jumlah asupan energi terhadap kebutuhan berdasarkan REE yang diperhitungkan dengan rumus *Harris-Benedict*, yaitu:

Laki-laki :

$$REE = 66,4730 + (13,7516 \times BB) + (5,0033 \times TB) - (6,7550 \times \text{usia})$$

Perempuan :

$$REE = 655,0955 + (9,563 \times BB) + (1,8496 \times TB) - (4,6756 \times \text{usia})$$

- Kebutuhan energi total (KET)

REE x faktor stres x aktivitas fisik

Faktor stres

Pembedahan ringan	: 1,1- 1,2
Pembedahan abdomen/ torak	: 1,2- 1,4
Trauma multipel	: 1,1- 1,25
Infeksi ringan- sedang	: 1,15- 1,35
Sepsis	: 1,2- 1,5
Luka bakar	: 1,5- 2,0

Tingkat aktivitas fisik

Tirah baring total : 1,0

Ambulasi : 1,5- 2,0

Mobilisasi : 2,5

- Kriteria kecukupan asupan energi total:⁵⁴

Kurang : < 60 % KET

Cukup : \geq 60 % KET

- Kriteria kecukupan asupan protein total:⁸⁸

Kurang : < 10% KET

Cukup : 10-15% KET

Lebih : >15 % KET

13. Tingkat inflamasi

Tingkat inflamasi ditentukan berdasarkan kadar CRP serum melalui pemeriksaan CRP serum subyek 12- 48 jam pasca bedah dan setelah tujuh hari pasca bedah. Pemeriksaan dilakukan dengan pemusingan darah 3000 rpm selama 15 menit dan metode spektrofotometri di laboratorium SEAMEO-TROPMED. Kadar CRP serum diklasifikasikan sebagai berikut:

Normal : < 10 mg/L

Tinggi : \geq 10 mg/L⁹

14. Stres metabolik

Stres metabolik ditentukan berdasarkan kadar glukosa sewaktu melalui pemeriksaan GDS plasma subyek 12- 48 jam pasca bedah dan setelah tujuh hari pasca bedah. Pemeriksaan dilakukan dengan pemusingan darah 3000 rpm selama 15 menit dan metode spektrofotometri di laboratorium patologi klinik RSUPNCM. Kadar glukosa sewaktu plasma diklasifikasikan sebagai berikut:

Normal : < 200 mg/dL

Tinggi : \geq 200 mg/dL⁸⁸

3.10. Matriks identifikasi variabel

Tabel 3.2. Matriks identifikasi variabel

No	Variabel	Indikator	Skala	Metoda	Kepustakaan
1	Karakteristik demografi	<ul style="list-style-type: none"> • Usia • Jenis kelamin • IMT • Jenis operasi • Durasi operasi • Jumlah pendarahan operasi • Skor ASA 	<ul style="list-style-type: none"> • Rasio • Nominal • Rasio,ordinal • Nominal • Rasio,ordinal • Rasio,ordinal • Rasio, ordinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Wawancara • Kuesioner • Penimbangan BB dengan Seca 984 dan pengukuran TB dengan <i>microtoise</i> • Kuesioner • Kuesioner • Kuesioner • Kuesioner 	-
2	Terapi gizi adekuat	Rerata asupan energi dan protein pasca bedah	Rasio, ordinal	<i>Record</i> 7 x 24 jam	Depkes RI, 1990 ⁸⁹
3	Status gizi	Perubahan nilai BB	Rasio, ordinal	penimbangan BB dengan Seca 984	Gibson ⁸⁵
4	Proses inflamasi	Kadar CRP serum	Rasio, ordinal	Spektrofotometri	Wu dkk ¹⁶
5	Stres metabolik	Kadar glukosa sewaktu plasma	Rasio, ordinal	Spektrofotometri	Berger dkk ¹³

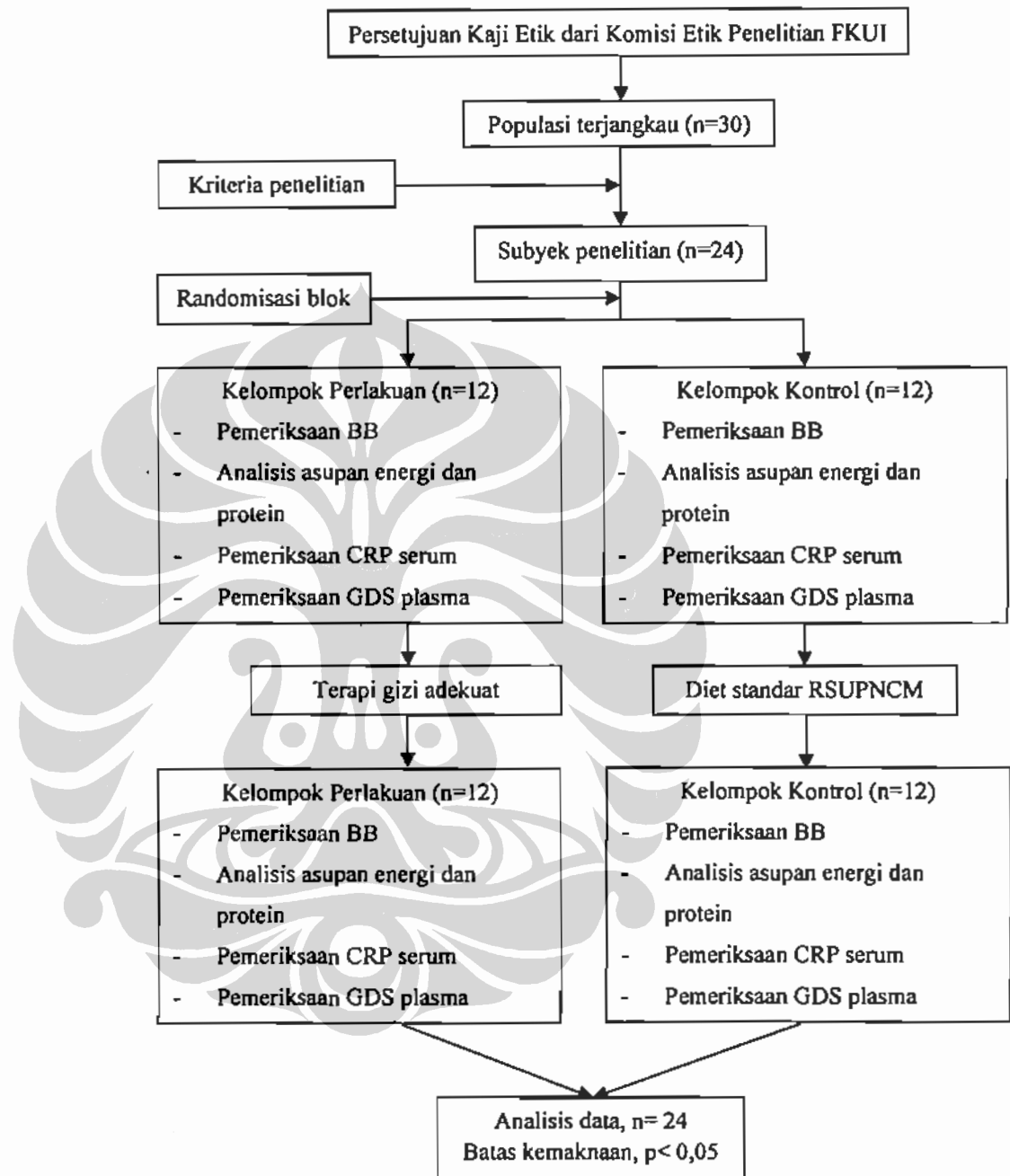
3.11. Organisasi penelitian

Peneliti utama : dr. Nur Aini Djunet

Pembimbing I : dr. Inge Permadhi, MS, SpGK

Pembimbing II: dr. Ibrahim Basir, SpB- KBD

3.12. Alur penelitian



BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 Seleksi subyek

Selama periode pengumpulan data didapatkan 35 kasus KR yang menjalani tindakan pembedahan. Sebanyak dua subyek menderita DM, tiga subyek memiliki IMT lebih dari $22,9 \text{ kg/m}^2$, satu subyek tidak bersedia mengikuti penelitian, dan lima subyek dengan prosedur pembedahan selain LAR dan APR, sehingga berdasarkan kriteria penelitian didapatkan 24 subyek penelitian yang terdiri dari 13 laki-laki dan 11 perempuan. Jumlah subyek ini sudah sesuai dengan jumlah subyek minimal yang dibutuhkan. Subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan (P) dan kontrol (K) secara acak dengan randomisasi blok. Selanjutnya 12 subyek masuk dalam kelompok P dan 12 subyek lainnya masuk dalam kelompok K. Seluruh subyek penelitian mengikuti masa pengamatan sampai dengan selesai selama tujuh hari dan tidak ada subyek yang mengalami *adverse event* karena perlakuan yang dilakukan.

4.2 Data awal

Karakteristik usia, jenis kelamin, status gizi, dan jumlah perdarahan selama pembedahan pada kelompok P dan kelompok K berdistribusi normal sehingga data disajikan dalam nilai rerata dan standar deviasi. Seluruh data ini diuji dengan uji t-tidak berpasangan dan didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P dan kelompok K, dengan kata lain keadaan kedua kelompok adalah sebanding pada hari ke satu pengamatan (Tabel 4.1). Sedangkan data durasi pembedahan dan skor ASA tidak berdistribusi normal sehingga disajikan dalam nilai tengah, nilai minimum, dan nilai maksimum serta diuji dengan uji Mann-Whitney.

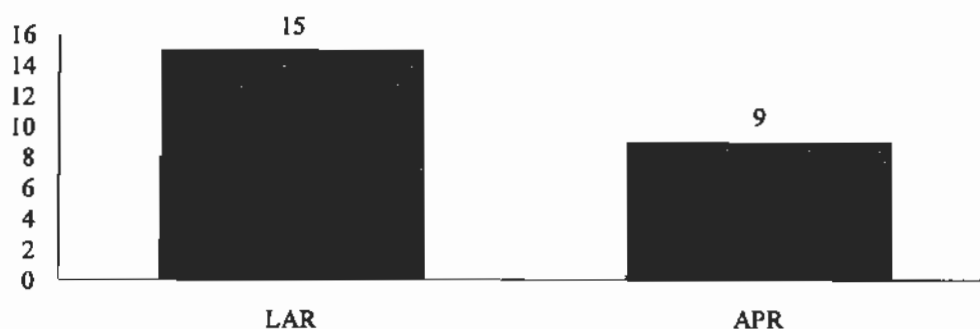
Tabel 4.1. Karakteristik subyek penelitian

Indikator	Kelompok	Perlakuan (n= 12)	Kontrol (n= 12)	Kemaknaan (p)
Usia (tahun)		42,31 ± 11,75	42,64 ± 9,54	0,941*
Jenis kelamin				
Laki- laki		7 (61,5 %)	6 (38,5 %)	0,453*
Perempuan		5 (45,5 %)	6 (54,5 %)	
IMT (kg/ m ²)		19,99 ± 2,37	20,42 ± 2,11	0,645*
Durasi pembedahan (jam)		4,35 ± 1,22	4,58 ± 2,01	0,741*
Jumlah perdarahan operasi (mL)		500 (300- 2000)	500 (200- 1500)	0,515**
Skor ASA		2 (2- 3)	2 (1- 3)	0,752**
Prosedur pembedahan				
LAR		7 (46,7 %)	8 (53,3 %)	0,363*
APR		5 (33,3 %)	4 (66,7 %)	
Kebutuhan energi total (kkal)		1571,43 ± 228,87	1607,14 ± 176,61	0,616*
Kebutuhan protein (g)		69,86 ± 14,07	72,09 ± 12,04	0,635*

*Uji t- tidak berpasangan, ** Uji Mann- Whitney

Sebagian besar subyek laki- laki (61,5 %) terdapat dalam kelompok P sedangkan subyek perempuan (54,5 %) terdapat dalam kelompok K, namun hal ini tidak menyebabkan perbedaan bermakna antara kelompok P dengan K. Berdasarkan rerata IMT diketahui bahwa status gizi subyek penelitian adalah normal. Meskipun terdapat perbedaan rerata IMT antara kelompok P dengan kelompok K namun perbedaan ini tidak bermakna. Durasi pembedahan yang dijalani subyek penelitian termasuk dalam kategori lama karena lebih dari tiga jam. Nilai tengah jumlah perdarahan selama operasi yang dialami subyek kurang dari 750 mL sehingga tergolong sedikit. Kebutuhan energi total dan kebutuhan protein kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Gambaran histologik sebagian besar subyek adalah adenokarsinoma. *Low- anterior resection* adalah jenis pembedahan terbanyak yang dijalani subyek di mana 15 (62,5%) subyek menjalani prosedur ini (Gambar 4.1).



Gambar 4.1. Karakteristik prosedur pembedahan subyek penelitian

4.3. Karakteristik subyek berdasarkan prosedur operasi

Tabel 4.2. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan prosedur operasi

Kelompok	LAR (n= 15)	APR (n= 9)	Kemaknaan (p)
Indikator			
Usia (tahun)	41,73 ± 11,61	43,67 ± 9,08	0,674*
Jenis kelamin			
Laki- laki	8 (61,5 %)	5 (38,5 %)	0,920*
Perempuan	5 (45,5 %)	6 (54,5 %)	
IMT (kg/ m ²)	19,99 ± 2,14	20,50 ± 2,43	0,604*
Durasi pembedahan (jam)	4,05 ± 1,70	5,23 ± 1,07	0,078*
Jumlah perdarahan operasi (mL)	440 ± 113,70	1250 ± 437,32	0,000#**
Skor ASA	2 (2- 3)	2 (1- 3)	0,564**
Kebutuhan energi total (kkal)	1493,33 ± 208,63	1472,22 ± 213,76	0,976*
Kebutuhan protein (g)	72,03 ± 9,58	76,85 ± 13,40	0,814*

*Uji t- tidak berpasangan, ** Uji Mann- Whitney, # p< 0,0001

Telaah lebih dalam mendapatkan bahwa karakteristik subyek LAR dan APR seimbang pada H1 (Tabel 4.2) kecuali untuk karakteristik jumlah perdarahan operasi. Secara umum asupan energi dan protein subyek LAR lebih tinggi tidak bermakna dibandingkan dengan subyek APR (Tabel 4.3). Proporsi asupan enteral dan parenteral subyek LAR tidak berbeda bermakna dengan subyek APR (Gambar 4.2). Subyek LAR mengalami peningkatan BB ($0,36 \pm 0,90$ kg) sedangkan subyek APR mengalami penurunan BB ($0,23 \pm 1,33$ kg) pada H7, namun tidak berbeda bermakna secara statistik. Subyek LAR dan APR mengalami penurunan kadar CRP serum bermakna secara klinik dan statistik pada H7 dibandingkan dengan H1 pengamatan, namun beda penurunan antar keduanya tidak bermakna secara statistik (Tabel 4.4).

Kadar GDS plasma subyek LAR pada H7 meningkat bermakna ($p= 0,011$) dibandingkan dengan H1. Namun bila dibandingkan dengan subyek APR, beda penurunan kadar GDS plasma ini tidak bermakna ($p= 0,168$).

Tabel 4.3. Asupan energi dan protein subyek berdasarkan prosedur operasi

Asupan	LAR (n= 15)	APR (n= 9)	Kemaknaan (p)
Energi			
• Asupan (kcal)	1112,45 ± 266,10	992,34 ± 222,36	0,246*
• Perbandingan asupan terhadap KET (%)	75,90 ± 16,98	67,16 ± 16,30	0,224*
• Asupan enteral (kcal)	785,98 ± 304,70	686,84 ± 231,07	0,376*
• Perbandingan asupan enteral terhadap KET (%)	53,13 ± 18,21	46,37 ± 14,94	0,334*
Protein			
• Asupan (g)	56,85 ± 16,21	49,15 ± 13,55	0,223*
• Perbandingan asupan terhadap kebutuhan protein (%)	73,42 ± 15,06	67,78 ± 17,26	0,426*
• Asupan enteral (g)	41,43 ± 19,20	33,27 ± 16,51	0,282*
• Perbandingan asupan enteral terhadap kebutuhan protein (%)	53,45 ± 22,19	46,75 ± 21,76	0,476*

*uji t- tidak berpasangan



Gambar 4.2. Perbandingan asupan energi terhadap KET dan asupan protein terhadap kebutuhan protein.

Tabel 4.4. Karakteristik berat badan, CRP serum, dan glukosa darah sewaktu plasma subyek berdasarkan prosedur operasi

Variabel	LAR (n=15)	APR (n=9)	Kemaknaan (p)
Berat badan (kg)			
Hari ke satu	51,21 ± 8,29	48,01 ± 6,26	0,295*
Hari ke tujuh	51,57 ± 8,78	48,01 ± 6,26	0,227*
Perubahan	0,36 ± 0,90	-0,23 ± 1,33	0,260*
Kemaknaan (p)	0,271**	0,508**	
Kadar CRP serum (mg/L)			
Hari ke satu	11,06 ± 0,87	11,13 ± 0,82	0,107*
Hari ke tujuh	4,69 ± 2,23	5,09 ± 1,54	0,879*
Perubahan	6,37 ± 1,76	6,04 ± 1,85	0,510*
Kemaknaan (p)	0,000#**	0,000#**	
Kadar GDS plasma (mg/dL)			
Hari ke satu	96,80 ± 16,48	109,11 ± 18,90	0,620*
Hari ke tujuh	121,20 ± 28,62	122,78 ± 13,63	0,096*
Perubahan	21,67 ± 27,63	13,67 ± 29,57	0,168*
Kemaknaan (p)	0,011**	0,061**	

*uji t- tidak berpasangan, **uji t- berpasangan, # p<0,0001

4.4. Asupan energi dan protein subyek penelitian per hari selama tujuh hari pengamatan

Rerata asupan energi total dan enteral kelompok P berbeda bermakna dengan kelompok K selama tujuh hari pengamatan. Demikian juga dengan perbandingan rerata asupan energi terhadap KET. Perbandingan rerata asupan energi total terhadap KET kelompok P adalah $82,86 \pm 9,9\%$ dan kelompok K adalah $55,75 \pm 9,48\%$ dengan nilai kemaknaan (p) < 0,0001 (Tabel 4.5).

Asupan energi enteral kelompok P berbeda bermakna dengan kelompok K. Asupan energi enteral mendominasi asupan energi kelompok P, berbeda bermakna dengan kelompok K (Gambar 4.3). Perbandingan asupan energi enteral terhadap KET kelompok P adalah $61,71 \pm 7,83\%$ dan kelompok K adalah $33,78 \pm 8,08\%$ (Tabel 4.5).

Rerata asupan protein total kelompok P mencapai $61,37 \pm 12,23$ g, berbeda bermakna dengan kelompok K yang $41,00 \pm 8,59$ g. Sejalan dengan hal ini,

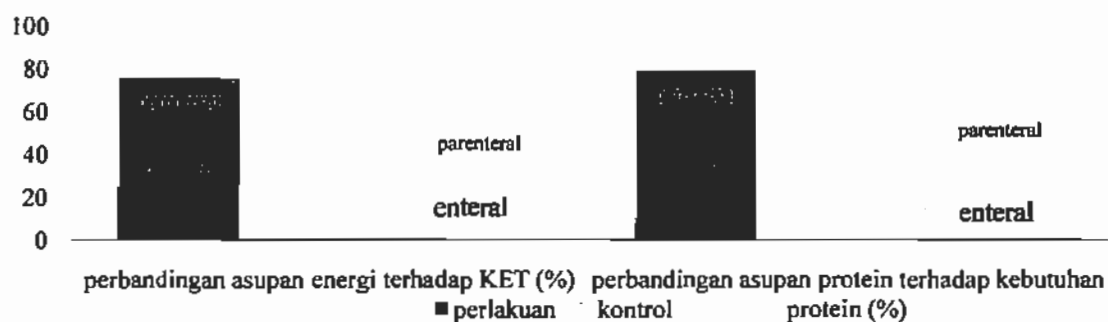
perbandingan rerata asupan protein total dan enteral terhadap kebutuhan protein kelompok P lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok K (Tabel 4.5).

Tabel 4.5. Asupan energi dan protein subyek penelitian

Asupan	Perlakuan (n= 12)	Kontrol (n= 12)	Kemaknaan (p)
Energi			
• Asupan (kcal)	1211,23 ± 161,95	831,93 ± 129,58	0,000*
• Perbandingan asupan terhadap KET (%)	82,86 ± 9,91	55,75 ± 9,48	0,000*
• Asupan enteral (kcal)	907,13 ± 182,30	507,60 ± 139,86	0,000*
• Perbandingan asupan enteral terhadap KET (%)	61,71 ± 7,83	33,78 ± 8,08	0,000*
Protein			
• Asupan (g)	61,37 ± 12,23	41,00 ± 8,59	0,000*
• Perbandingan asupan terhadap kebutuhan protein (%)	82,28 ± 9,53	55,26 ± 8,50	0,000*
• Asupan enteral (g)	47,42 ± 15,36	23,23 ± 9,07	0,000*
• Perbandingan asupan enteral terhadap kebutuhan protein (%)	64,02 ± 15,73	31,82 ± 12,92	0,000*

*uji t- tidak berpasangan, $p < 0,0001$

Asupan protein kelompok P didominasi oleh asupan protein enteral (Gambar 4.3). Asupan protein enteral kelompok P mencakup $64,02 \pm 15,73$ % kebutuhan protein. Asupan protein enteral kelompok K berbeda bermakna dengan kelompok P. Asupan protein enteral kelompok K hanya mencakup $31,82 \pm 12,92$ % kebutuhan protein total (Tabel 4.5).



Gambar 4.3. Perbandingan asupan energi terhadap KET dan asupan protein terhadap kebutuhan protein.

4.5. Perubahan berat badan, kadar CRP serum dan glukosa darah plasma

Berat badan kelompok P tidak berbeda bermakna dengan kelompok K pada hari ke satu dan ke tujuh pengamatan. Namun beda perubahan BB antara keduanya berbeda bermakna, kelompok P mengalami peningkatan BB sebanyak $0,71 \pm 0,79$ kg sedangkan kelompok K mengalami penurunan BB sebanyak $0,85 \pm 1,06$ kg (Tabel 4.6).

Tabel 4.6. Perubahan berat badan, CRP serum, dan glukosa darah sewaktu plasma subyek penelitian

Variabel	Perlakuan (n=12)	Kontrol (n=12)	Kemaknaan (p)
Berat badan (kg)			
Hari ke satu	48,74 ± 7,40	49,77 ± 7,57	0,730*
Hari ke tujuh	49,45 ± 7,57	48,91 ± 7,37	0,862*
Perubahan	0,71 ± 0,79	-0,85 ± 1,06	0,000#*
Kemaknaan (p)	0,007**	0,021**	
Kadar CRP serum (mg/L)			
Hari ke satu	10,93 ± 0,77	11,27 ± 0,91	0,320*
Hari ke tujuh	3,80 ± 1,20	6,07 ± 2,03	0,003*
Perubahan	7,13 ± 1,43	5,20 ± 1,58	0,005*
Kemaknaan (p)	0,000#**	0,000#**	
Kadar GDS plasma (mg/dL)			
Hari ke satu	103,15 ± 17,26	99,36 ± 19,62	0,620*
Hari ke tujuh	129,23 ± 20,60	113,00 ± 25,11	0,096*
Perubahan	26,00 ± 29,67	10,00 ± 24,40	0,168*
Kemaknaan (p)	0,008**	0,202**	

*uji t- tidak berpasangan, **uji t- berpasangan, # p < 0,0001

Kadar CRP serum kedua kelompok penelitian pada hari ke tujuh secara statistik berbeda bermakna bila dibandingkan dengan H1 pengamatan. Kadar CRP serum kedua kelompok penelitian termasuk dalam kategori tinggi pada hari ke satu pengamatan dan kemudian tergolong kategori sedang pada hari ke tujuh pengamatan (Tabel 4.6). Kelompok P mengalami penurunan kadar CRP serum sebanyak $7,13 \pm 1,43$ mg/ L dan kelompok K sebanyak $5,20 \pm 1,58$ mg/ L. Penurunan kadar CRP serum kelompok P berbeda bermakna (p= 0,005) dengan kelompok K.

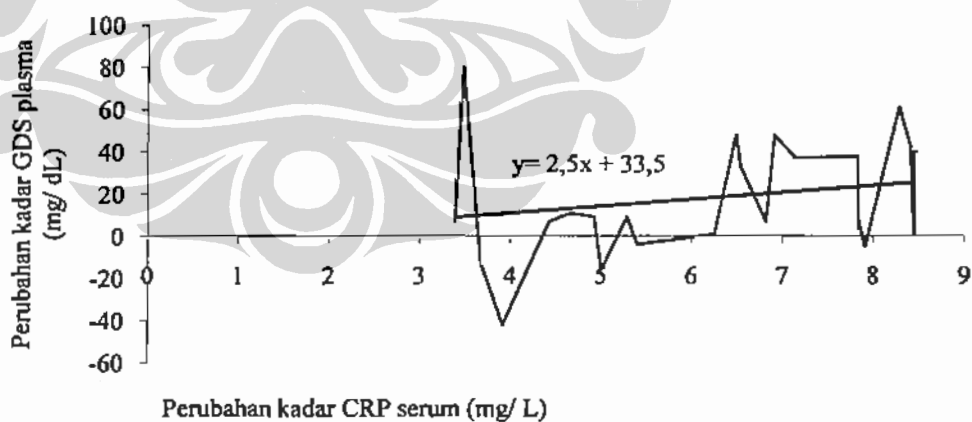
4.6. Korelasi perubahan kadar CRP serum dengan glukosa darah plasma

Kadar GDS plasma kedua kelompok penelitian adalah normal dan tidak berbeda bermakna pada HI pengamatan. Setelah tujuh hari, kadar GDS plasma kelompok P meningkat sebanyak $26,00 \pm 29,67$ mg/ dL. Peningkatan ini tidak berbeda bermakna ($p= 0,168$) dengan peningkatan pada kelompok K. Meskipun meningkat, namun kadar GDS plasma kedua kelompok masih dalam batas normal pada hari ke tujuh pengamatan (Tabel 4.6). Setelah dilakukan uji korelasi Pearson antara perubahan kadar CRP serum dengan GDS plasma pada kelompok P, didapatkan korelasi positif derajat lemah dan secara statistik tidak bermakna (Tabel 4.7). Korelasi ini bila digambarkan dengan diagram akan tampak seperti pada gambar 4.4 dan bila ditarik garis lurus sesuai dengan persamaan garis $y= 2,5x + 33,5$.

Tabel 4.7. Korelasi perubahan kadar CRP serum dengan kadar glukosa darah sewaktu plasma kelompok perlakuan.

Variabel	Perlakuan (n=12)	Korelasi (r)	Kemaknaan (p)
Perubahan kadar CRP serum (mg/L)	$7,13 \pm 1,43$	0,266*	0,358
Perubahan kadar GDS plasma (mg/ dL)	$26,00 \pm 29,67$		

*uji korelasi Pearson



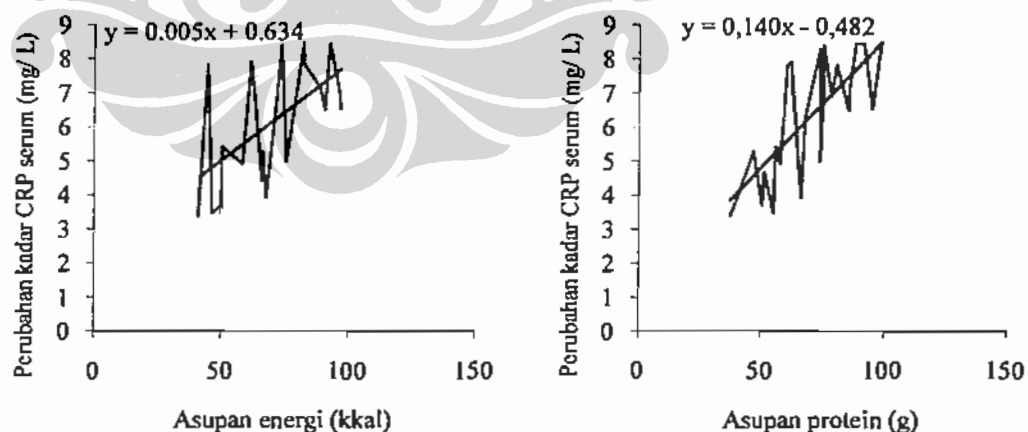
Gambar 4.4. Korelasi antara perubahan kadar CRP serum (mg/ L) dengan perubahan kadar GDS plasma (mg/ dL) kelompok perlakuan.

Tabel 4.8. Korelasi beberapa variabel dengan perubahan kadar CRP serum dan glukosa darah sewaktu plasma kelompok perlakuan.

Variabel	Δ CRP serum (mg/ L)		Δ GDS plasma (mg/ dL)	
	Korelasi (r)	Kemaknaan (p)	Korelasi (r)	Kemaknaan (p)
Usia (tahun)	-0,328*	0,352	0,027*	0,928
IMT (kg/ m ²)	0,044*	0,882	-0,202*	0,489
Skor ASA	0,405*	0,151	-0,004*	0,989
Durasi pembedahan (jam)	-0,351*	0,218	-0,315*	0,273
Jumlah perdarahan selama pembedahan (mL)	0,056*	0,848	-0,222*	0,445
Perubahan berat badan (kg)	0,538*	0,047	-0,014*	0,961
Persentase asupan energi/KKT (%)	0,610*	0,021	0,013*	0,965
Persentase asupan protein/ KP (%)	0,715*	0,004	0,162*	0,580

*uji korelasi Pearson

Setelah dilakukan uji korelasi antara beberapa variabel dengan perubahan kadar CRP serum dan kadar GDS plasma maka didapatkan data seperti pada tabel 4.8. Asupan protein total mempunyai korelasi positif derajat sedang yang bermakna secara statistik dengan perubahan kadar CRP serum. Selain protein, asupan energi juga memiliki korelasi positif derajat sedang dengan perubahan kadar CRP serum. Korelasi antara asupan energi dan protein dengan perubahan kadar CRP serum tampak pada gambar 4.5.



Gambar 4.5. Korelasi asupan energi (kcal) dan asupan protein (g) dengan perubahan kadar CRP serum (mg/ L) kelompok perlakuan.

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian eksperimental dengan desain uji klinis, paralel, acak, dan tidak tersamar. Penelitian ini membandingkan perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma pasien pasca bedah KR pada kelompok yang mendapat terapi gizi adekuat dengan kelompok yang mendapat diet standar RSUPNCM selama tujuh hari di ruang perawatan bedah kelas III RSUPNCM. Selama periode pengumpulan data didapatkan 24 subyek dan sesuai dengan jumlah minimal subyek yang dibutuhkan. Perhitungan kebutuhan minimal subyek menggunakan data simpangan baku yang diambil dari data populasi,⁹³ untuk selisih rerata kedua kelompok yang bernakna diambil dari penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh penulis pada populasi yang sama.

5.1. Keterbatasan Penelitian

5.1.1. Metode Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan di antaranya tidak dilakukan secara tersamar. Perlakuan hanya diberikan pada kelompok P sedangkan kelompok K tidak mendapat plasebo karena keterbatasan sumber daya dan kesulitan mencari produk plasebo.

Beberapa variabel yang mempengaruhi stres metabolik dan tingkat inflamasi seperti usia, skor ASA, durasi pembedahan, jumlah perdarahan selama pembedahan, dan jenis obat-obatan yang diterima subyek pascabedah tidak dikontrol pada penelitian ini. Pembatasan pada variabel-variabel tersebut akan memperkecil populasi dan mempersulit penerapan hasil penelitian pada populasi. Penelitian ini dibatasi oleh waktu sehingga pembatasan pada variabel-variabel tersebut memperkecil peluang didapatnya subyek penelitian. Tidak dikontrolnya beberapa variabel ini dapat menyebabkan terjadinya bias, untuk memperkecil kemungkinan bias ini maka dilakukan alokasi acak. Setiap subyek penelitian diacak sehingga memiliki kesempatan yang sama untuk masuk ke dalam kelompok P dan K.

5.1.2. Penilaian Asupan Makanan

Penilaian asupan makanan dalam bentuk energi dan protein dilakukan dengan metode *food record* dan tanya ulang. Kedua metode ini digunakan agar bisa saling melengkapi dan menghasilkan analisis asupan yang lebih akurat.

Metode *food record* yang dilakukan pada penelitian ini tidak diikuti dengan penimbangan bahan makanan yang diberikan per oral karena keadaan di lapangan tidak memungkinkan untuk dilakukan penimbangan. Penilaian asupan dilakukan berdasarkan perhitungan jumlah makanan yang disediakan dikurangi dengan jumlah makanan yang tersisa. Penilaian dengan metode ini memungkinkan terjadinya *information bias*, karena pada sebagian subyek, makanan yang habis dikonsumsi tidak seluruhnya dikonsumsi oleh subyek. Hal ini diketahui dari keluarga dan atau orang terdekat yang mendampingi subyek di ruang perawatan. Tanya ulang kepada subyek dan pendamping tetap dilakukan setiap saat pencatatan bahan makanan untuk memperkecil kemungkinan terjadinya *information bias* ini. Penilaian asupan makanan per enteral dan parenteral dilakukan berdasarkan analisis jumlah dan jenis formula dan atau cairan yang diterima subyek penelitian.

5.1.3. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan kadar CRP serum dan GDS plasma tidak dilakukan pada satu waktu tertentu melainkan dalam rentang waktu 12- 48 jam pasca bedah karena kurang mampu laksana di lapangan. Pemeriksaan laboratorium dalam rentang waktu 12- 48 jam ini tetap dilakukan karena kadar CRP serum dan GDS plasma akan meningkat sampai dengan 72 jam pasca bedah.^{2,31,32} Peningkatan tertinggi terjadi pada 12- 48 jam pasca bedah sesuai dengan terjadinya fase ebb yang terjadi sampai dengan 48 jam pasca bedah.⁹ Welsch dkk¹² dan de Carvalho dkk⁸³ melakukan penelitian untuk mengetahui peningkatan kadar CRP serum dengan memeriksa kadar CRP serum secara berkala pada pasien pasca bedah. Kedua penelitian ini menyatakan bahwa peningkatan kadar CRP serum pada rentang waktu 12- 48 tidak berbeda bermakna.^{12,83}

Pemeriksaan kadar CRP serum basal atau pra bedah tidak dilakukan, sehingga tidak diketahui kadar CRP serum pada saat pra bedah. Hal ini karena sebagian subyek tidak menjalani perawatan pra bedah di ruang perawatan bedah RSUPNKM.

5.2. Seleksi subyek penelitian

Rerata usia kelompok P $42,31 \pm 11,75$ tahun dan kelompok K $42,64 \pm 9,54$ tahun. Rerata usia ini tidak jauh berbeda dengan dua penelitian sebelumnya pada subyek KKR di Divisi Bedah Digestif RSUPNKM.⁵ Rerata usia subyek pada penelitian Titus⁹⁰ $42,23 \pm 9,07$ tahun dan pada penelitian Wijanto⁹¹ $42,15 \pm 12,87$ tahun. Namun bila dibandingkan dengan penelitian Siagian⁹² terdapat perbedaan rerata usia yang cukup jauh. Siagian⁹² mendapatkan bahwa rerata usia penderita KKR pada pusat penelitian yang sama $47,38 \pm 9,66$ tahun. Berdasarkan data Divisi Bedah Digestif RSUPNKM tahun 2008,⁹³ didapatkan rerata usia penderita KR $47,30 \pm 12,31$ tahun. Pieter dkk² menyatakan bahwa angka kejadian KR di Indonesia adalah lebih banyak pada usia muda, tanpa menyebutkan batasan usia yang jelas. Rerata usia subyek pada penelitian ini dan tiga penelitian sebelumnya termasuk batasan usia muda. Keadaan ini berbeda dengan yang terjadi di negara barat. Data di negara barat menunjukkan bahwa puncak kejadian KR adalah pada dekade ketujuh di mana angka kejadian pada usia kurang dari 50 tahun sangat rendah.^{24,26,27} Sejauh pengetahuan penulis belum diketahui dengan pasti berbagai hal yang mendasari perbedaan data usia kejadian KR di Indonesia dengan negara barat. Penelitian lanjutan dengan jumlah subyek lebih besar dari penelitian ini mungkin dapat menjawab, sehingga perlu dilakukan.

Penelitian ini mencakup 24 subyek penelitian yang terdiri dari 13 (61,5%) subyek laki-laki dan 11 (54,5%) subyek perempuan. Proporsi ini serupa dengan data Divisi bedah digestif RSUPNKM tahun 2008⁹³ yang menyatakan bahwa angka kekerapan KR antara laki- laki (51,9%) dan perempuan (48,1%) seimbang. Sejalan dengan di Indonesia, angka kekerapan KR pada laki- laki dan perempuan di negara barat seimbang.^{1,24} James dkk menyimpulkan bahwa pada tahun 2005 terdapat 71.820 laki- laki dan 73.470 perempuan mengalami KR di Amerika Serikat.²⁵

Status gizi subyek adalah normal berdasarkan IMT, mengacu pada kriteria Asia Pasifik (2003) dan WHO (2004).⁸⁵ Rerata IMT kelompok P $19,99 \pm 2,37 \text{ kg/m}^2$ dan kelompok K $20,42 \pm 2,11 \text{ kg/m}^2$. Data Divisi Bedah Digestif RSUPNCM tahun 2008⁹³ juga menunjukkan bahwa status gizi subyek KR adalah normal berdasarkan IMT ($19,67 \pm 4,51 \text{ kg/m}^2$). Suatu studi meta- analisis⁹⁴ menyatakan bahwa risiko KKR meningkat 15% pada subyek dengan berat badan lebih dan 30% pada subyek obes, dibandingkan subyek dengan BB normal. Penelitian Helminen dkk¹⁸ pada subyek KKR di Finlandia mendapatkan bahwa 23% subyek tergolong obes dan 75% tergolong normal dan berat badan lebih. Data di Indonesia menunjukkan bahwa sebagian besar penderita KKR memiliki status gizi normal, sedangkan data dari negara barat menyatakan bahwa sebagian besar penderita KKR memiliki berat badan lebih dan obes. Berdasarkan perbedaan ini maka perlu dilakukan penelitian lanjutan yang lebih sesuai untuk populasi Indonesia, mengenai tingkat risiko penderita KKR berdasarkan status gizi.

Beberapa studi kohort skala besar menyatakan bahwa teknik *total mesorectal excision* (TME) sangat direkomendasikan untuk penatalaksanaan sebagian besar kanker rektum.²⁹ *Total mesorectal excision* adalah reseksi tumor rektum beserta jaringan lemak limfovaskular mesorektal sekitarnya (mesorektum) melalui diseksi akurat sepanjang fascia pelvis viscera⁹⁵ untuk tumor di sepertiga tengah dan bawah rektum.²⁹ Penelitian ini mendapatkan bahwa prosedur pembedahan terbanyak yang dialami subyek adalah LAR (62,5%), konsisten dengan hasil yang didapat pada populasi. *Low- anterior resection* dan APR adalah dua prosedur yang termasuk dalam teknik TME.²⁷ Telaah lebih dalam dengan membandingkan penurunan kadar CRP serum subyek LAR dengan APR dilakukan karena data populasi menunjukkan bahwa prosedur APR cenderung menghasilkan jumlah perdarahan lebih banyak dan membutuhkan waktu operasi lebih lama dibandingkan dengan prosedur LAR.

Data awal menunjukkan bahwa karakteristik subyek LAR sebanding dengan subyek APR, kecuali jumlah perdarahan selama operasi (Tabel 4.2). Jumlah perdarahan subyek APR lebih banyak bermakna dibandingkan dengan subyek LAR. Konsisten dengan hasil penelitian Ulrich dkk⁹⁶ yang mendapatkan bahwa jumlah

perdarahan subyek APR adalah 800 (200- 3400) mL dan lebih banyak dari subyek LAR 650 (200- 2500) ml. Hal ini diduga karena prosedur APR lebih radikal daripada LAR. Prosedur APR mencakup dua tindakan reseksi yaitu abdominal dan perineum tanpa disertai *anal preserving*. Reseksi rongga perineum menyebabkan perdarahan operasi lebih banyak.^{24,27,30}

Secara umum asupan energi dan protein subyek LAR lebih tinggi tidak bermakna dari APR (Tabel 4.3 dan Gambar 4.3). Shimada dkk⁹⁷ mendapatkan bahwa durasi pembedahan dan jumlah perdarahan operasi berbanding lurus dengan tingkat inflamasi dan secara tidak langsung mempengaruhi asupan subyek. Durasi pembedahan subyek APR cenderung lebih tinggi karena pada prosedur APR dilakukan dua jenis reseksi, sedangkan pada LAR hanya satu jenis reseksi. Berdasarkan besar trauma pembedahan yang didapat, asupan subyek APR diasumsikan lebih rendah dari subyek LAR. Namun melihat prosedur pembedahan yang dilakukan, pemberian terapi gizi adekuat pada subyek APR cenderung lebih mudah karena tidak adanya anastomosis menyebabkan risiko kebocoran lebih rendah dan ambilan zat gizi oleh saluran cerna lebih baik.^{24,27,30}

Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian Shimada dkk⁹⁷ meskipun perbedaan asupan subyek LAR dan APR tidak bermakna secara statistik, sehingga keduanya tetap diasumsikan sebanding. Untuk memperkecil peluang terjadinya bias, subyek LAR dan APR diacak dengan blok randomisasi. Hasil uji t- tidak berpasangan mendapatkan karakteristik awal kelompok P dan K seimbang pada H1 (Tabel 4.1). Kelompok P dan K terdiri dari subyek LAR dan APR yang tersebar merata.

Perubahan BB, kadar CRP serum, dan kadar GDS plasma subyek LAR tidak berbeda bermakna dengan APR. Trauma pembedahan subyek APR cenderung lebih tinggi dari subyek LAR, namun uji statistik mendapatkan bahwa tidak ada beda perubahan bermakna. Kadar GDS plasma subyek LAR pada H7 berbeda bermakna dengan H1, namun tidak dengan subyek APR (Tabel 4.4). Peningkatan ini diduga berhubungan dengan peningkatan asupan subyek LAR yang lebih tinggi. Telaah lebih dalam dan penelitian lanjutan dengan jumlah subyek lebih besar yang membandingkan penurunan kadar CRP serum antara subyek LAR dan APR perlu

dilakukan, untuk lebih mengetahui hubungan antara durasi pembedahan dengan tingkat inflamasi.

Rerata durasi pembedahan subyek tergolong panjang, di mana kelompok P $4,35 \pm 1,22$ jam dan kelompok K $4,58 \pm 2,01$ jam. Berdasarkan data Divisi Bedah Digestif RSUPNCM tahun 2008⁹³ didapatkan data durasi pembedahan 3 (1- 8,5) jam, dan tampak tidak berbeda bermakna dengan hasil penelitian ini. Bila dibandingkan dengan penelitian Wu dkk¹⁶ di Cina dan Helminen dkk¹⁸ di Finlandia, durasi pembedahan subyek dan populasi cenderung lebih panjang. Subyek penelitian Helminen dkk¹⁸ lebih sesuai dengan subyek penelitian ini karena 84% subjek mengalami KKR dan menjalani reseksi kolorektal.

Jumlah perdarahan subyek adalah 500 (300- 2000) mL untuk kelompok P dan 500 (200- 1500) mL untuk kelompok K, nilai tengah keduanya adalah kurang dari 750 mL sehingga tergolong rendah. Jumlah perdarahan di populasi adalah 500 (50- 2000) mL sehingga tergolong rendah dan sebanding dengan yang didapat pada penelitian ini.⁹³ Jumlah perdarahan ini sesuai dengan yang didapat Wu dkk¹⁶ ($425 \pm 362,5$ mL) dan Helminen dkk¹⁸ ($486,5 \pm 841,5$ mL). Serupa dengan durasi pembedahan, jumlah perdarahan juga berbanding lurus dengan tingkat inflamasi. Walker dkk⁹⁸ mendapatkan bahwa pembedahan laparoskopi berhubungan dengan peningkatan kadar CRP serum yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan pembedahan konvensional. Beberapa studi menyatakan bahwa pembedahan laparoskopi menyebabkan berkurangnya jumlah perdarahan dan lama rawat.^{99,100}

Sebagian besar jenis histologik subyek adalah adenokarsinoma, konsisten dengan data populasi. Di Sario dkk¹⁹ mendapatkan bahwa 97% jenis histologik KR adalah adenokarsinoma. Beberapa studi retrospektif mendapatkan bahwa kejadian adenoma adalah 13% dan karsinoma adalah 62%. Oleh karena itu, terminologi adenokarsinoma lebih sering digunakan untuk menyatakan keganasan rektum.¹⁰¹

5.3. Asupan Energi dan Protein

5.3.1. Asupan Energi

Kebutuhan energi total pada kedua kelompok diberikan sesuai dengan hasil perkalian faktor stres yang dialami subyek dengan KEB subyek. Kebutuhan energi basal subyek didapat dari perhitungan dengan persamaan *Harris- Benedict*. Kebutuhan energi total kelompok P adalah $1571,43 \pm 228,87$ kkal/ hari dan kelompok K $1607,14 \pm 176,61$ kkal/ hari. Kebutuhan energi total subyek tidak jauh berbeda dengan KET subyek penelitian Titus⁹⁰ dan Siagian.⁹² Namun bila dibandingkan dengan subyek penelitian Wijanto,⁹¹ KET ini lebih rendah bermakna. Subyek penelitian Wijanto⁹¹ memiliki KET $2243,31 \pm 176,61$ kkal/ hari dan didapat dari perhitungan yang sama dengan penelitian ini. Wijanto⁹¹ menggunakan angka 1,6 untuk menggambarkan faktor stres subyek. Proses pembedahan meningkatkan *REE* sebanyak 30%⁴⁸ sehingga pada penelitian ini tingkat stres subyek dinilai 1,3 dan hasil akhir perhitungan untuk KET lebih rendah.

Asupan energi kelompok P ($1211,23 \pm 161,95$ kkal) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok K (Tabel 4.5). Sejalan dengan ini, persentase asupan energi terhadap KET kelompok P lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok K. Asupan energi kelompok P mampu memenuhi $82,86 \pm 9,91$ % KET, berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok K yang hanya mencapai $55,75 \pm 9,48$ %. Asupan energi kelompok P lebih dari 60% KET, mengacu pada kriteria ESPEN 2006⁵⁴ maka asupan energi kelompok P ini dapat dikatakan adekuat. Namun bila mengacu pada kriteria PERKENI 2005,⁸⁸ asupan energi digolongkan adekuat bila mencapai 80% KET, sedangkan 60% KET termasuk kategori cukup. Asupan energi kelompok P dapat dikatakan adekuat adalah juga karena mencapai 25,9 kkal/kgBB/hari. Kozar dkk menyatakan bahwa estimasi KET subyek pasca bedah dengan status gizi normal berdasarkan IMT adalah 25- 30 kkal/kgBB/hari dan asupan energi adekuat pada subyek pasca bedah adalah > 25 kkal/kgBB/hari.^{48,102} Rerata asupan energi subyek pada penelitian lain memberikan hasil yang bervariasi. Helminen dkk¹⁸ mendapatkan bahwa asupan energi kelompok P 1800 kkal. Namun, persentase asupan energi terhadap KET subyek penelitian

Helminen dkk¹⁸ tidak diketahui dengan pasti. Asupan energi subyek pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan subyek Helminen dkk¹⁸ diduga karena durasi pembedahan subyek lebih tinggi. Durasi pembedahan subyek penelitian ini $4,35 \pm 1,22$ jam (Tabel 4.2) dan tergolong lama, sedangkan Helminen dkk¹⁸ 127 (62) menit atau kurang dari tiga jam dan tergolong singkat. Durasi pembedahan memiliki korelasi positif dengan tingkat stres dan inflamasi yang dapat ditandai dengan peningkatan sitokin.¹⁰³ Sitokin seperti TNF α , IL-1, dan IL-6 bersifat anorektik^{104,105} dan dapat menyebabkan kaheksia.^{43,44}

Asupan energi pasca bedah sangat dipengaruhi oleh banyak faktor seperti (1) tindakan bedah, (2) pengobatan pasca bedah, dan (3) diet.^{43,44,97,104,105} Tindakan bedah dan tingkat stres pada penelitian ini dianggap sebanding pada kedua kelompok karena durasi pembedahan, jumlah pendarahan, dan skor ASA kedua kelompok tidak berbeda bermakna pada H1 pengamatan (Tabel 4.1). Pengobatan pasca bedah juga dianggap sebanding pada kedua kelompok karena pedoman pengobatan yang diberikan pada kedua kelompok adalah sama dan kedua kelompok didapat dari ruang perawatan pasca bedah yang sama, yakni ruang perawatan pasca bedah kelas III RSUPNCM sehingga jenis dan komposisi obat yang diberikan pada setiap subyek adalah relatif sama sesuai dengan Formularium Obat Nasional. Faktor diet diduga sangat mempengaruhi asupan subyek pasca bedah. Asupan per oral- enteral kelompok P mencapai $61,71 \pm 7,83\%$ KET (Tabel 4.2) dan dapat dikategorikan adekuat berdasarkan kriteria ESPEN 2006.⁵⁴

5.3.2. Asupan Protein

Kebutuhan protein subyek adalah $69,86 \pm 14,07$ g pada kelompok P dan $72,09 \pm 12,04$ g pada kelompok K. Setiap subyek diberikan protein 1,5 g/kgBB/hari sesuai dengan kebutuhan protein subyek pasca bedah sebesar 1,5- 2 g/kgBB/hari.^{31,59} Kebutuhan protein subyek penelitian ini lebih rendah daripada kebutuhan protein subyek penelitian Titus,⁹⁰ Wijanto,⁹¹ dan Siagian⁹² karena pada penelitian ini kebutuhan protein subyek diberikan berdasarkan BB aktual sedangkan pada ketiga penelitian tersebut diberikan berdasarkan BB ideal. Kebutuhan protein subyek

diberikan sesuai dengan BB aktual karena BB aktual subyek adalah $\leq 120\%$ BB ideal. Kebutuhan protein diperhitungkan berdasarkan BB ideal hanya bila BB aktual subyek adalah $> 120\%$ BB ideal. Pemberian protein sesuai dengan BB ideal lebih tinggi dibandingkan dengan BB aktual dan dikhawatirkan dapat meningkatkan beban kerja ginjal dan hati.¹⁰²

Asupan protein kelompok P mencapai $82,28 \pm 9,53 \%$ kebutuhan protein, dan lebih tinggi secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok K. Asupan protein kelompok P mencapai 14% KET dan tergolong cukup, sesuai dengan kriteria PERKENI 2005.⁸⁸ Namun asupan ini belum bisa dikatakan adekuat karena hanya mencapai 1,26 g/kgBB/hari, sedangkan asupan protein pasca bedah dikatakan adekuat bila mencapai 1,5 g/kgBB/hari.¹⁰⁶ Asupan protein juga sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang serupa dengan asupan energi. Modifikasi diet telah dilakukan semaksimal mungkin untuk memaksimalkan asupan per oral- enteral subyek namun hal ini masih belum dapat menghasilkan asupan protein yang adekuat. Pemberian protein parenteral telah diupayakan semaksimal mungkin, namun karena belum adanya koordinasi yang baik pada tim dukungan nutrisi maka pemberian preparat protein parenteral belum dapat dilakukan maksimal sesuai dengan rencana penatalaksanaan gizi subyek.

Pemberian makanan per oral- enteral lebih fisiologis dan ekonomis dibandingkan dengan parenteral.⁷⁵ Peneliti berupaya untuk memaksimalkan asupan makanan per oral- enteral. Kelompok P diberikan motivasi, pemantauan asupan, dan makanan per oral- enteral yang telah dimodifikasi sedemikian rupa sesuai dengan selera subyek dan sumber daya di lapangan, sedangkan kelompok K hanya mendapatkan motivasi dan pemantauan asupan. Mengacu pada tabel 4.5 dan gambar 4.3 tampak perbedaan asupan energi per oral- enteral yang bermakna antara kelompok P dengan K. Modifikasi diet yang dilakukan untuk kelompok P sangat memperhatikan cita rasa dan penyajian makanan, tabel 4.5 dan gambar 4.3 dapat menggambarkan bahwa cita rasa dan penyajian makanan harus dibuat sebaik mungkin untuk meningkatkan asupan per oral- enteral. Pembedahan meningkatkan

sitokin seperti TNF α , IL-1, dan IL-6 yang bersifat anorektik sehingga dapat menurunkan selera dan asupan makanan subyek.^{104,105}

5.4. Perubahan Berat Badan

Berat badan kelompok P meningkat $0,71 \pm 0,79$ kg dibandingkan dengan HI pengamatan dan berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok K (Tabel 4.6). Peningkatan BB ini diduga berhubungan dengan perbedaan asupan energi dan protein antara kelompok P dengan K. Penelitian ini mendapatkan bahwa peningkatan BB memiliki korelasi positif derajat sedang dengan asupan energi ($r= 0,629$; $p= 0,001$) dan asupan protein ($r= 0,517$; $p= 0,010$). Titus⁹⁰ menyatakan adanya korelasi positif derajat kuat ($r= 0,870$; $p < 0,05$) antara persentase asupan energi terhadap KET dengan peningkatan BB. Selain itu, Titus⁹⁰ juga mendapatkan korelasi positif derajat kuat ($r= 0,98$; $p < 0,05$) antara persentase asupan protein terhadap kebutuhan protein dengan peningkatan BB.

Sebanyak 55% asupan energi subyek berasal dari karbohidrat, mengacu pada kebutuhan karbohidrat pasca bedah sebesar 50- 60%. Keadaan pasca bedah membutuhkan cukup glukosa sebagai sumber energi jaringan luka, eritrosit, leukosit, medula adrenal, dan jaringan otak.^{31,32,55,56} Karbohidrat merupakan sumber energi utama yang juga membantu aktivitas proliferasi dan fagositik karena merupakan salah satu komponen glikoprotein atau glikolipid yang berperan pada respon imun. Asupan karbohidrat adekuat dapat membantu proses penyembuhan karena menekan laju glukoneogenesis di hati sehingga protein tidak akan dipecah untuk sumber energi.¹⁰⁷

Pemberian karbohidrat harus memperhatikan keadaan hiperglikemia yang sering terjadi karena stres metabolik pasca bedah.^{59,78} Stres metabolik pada subyek ini tergolong ringan sehingga diasumsikan tidak terjadi resistensi insulin perifer, tampak dari rerata kadar glukosa HI yang masih dalam batas normal (Tabel 4.6). Tidak adanya resistensi insulin perifer menyebabkan pemberian dan ambilan glukosa berlangsung optimal sehingga proses anabolisme yang berkaitan dengan peningkatan BB dapat terjadi. Namun mengingat waktu pengamatan yang hanya tujuh hari, peningkatan BB kelompok P diduga tidak berhubungan dengan peningkatan massa

bebas lemak (MBL) tubuh. Peningkatan BB kelompok P diduga karena peningkatan cairan dan massa lemak (ML) tubuh. Wilmore¹⁰⁸ menyatakan bahwa pemberian nutrisi pasca bedah terutama nutrisi parenteral dapat meningkatkan BB subyek, namun peningkatan ini tidak diiringi dengan peningkatan MBL dan kadar protein tubuh. Peningkatan BB subyek hanya berhubungan dengan peningkatan cairan dan ML tubuh. Peningkatan MBL dan kadar protein tubuh hanya didapatkan pada subyek yang mendapatkan asupan nutrisi adekuat dan latihan fisik adekuat. Basse dkk¹⁰⁹ dan Henriksen dkk¹¹⁰ mengemukakan bahwa Konsep Heidelberg dapat memperbaiki komposisi tubuh lebih cepat dibandingkan dengan penatalaksanaan bedah konvensional. Keduanya membandingkan kelompok kontrol yang mendapat tatalaksana bedah konvensional dengan kelompok perlakuan yang mendapat tatalaksana bedah dengan konsep Heidelberg. Basse dkk¹⁰⁹ dan Henriksen dkk¹¹⁰ mendapatkan bahwa MBL tubuh subyek meningkat dalam waktu 7- 8 hari dengan Konsep Heidelberg. Konsep Heidelberg adalah konsep tatalaksana reseksi kolon yang biasa disebut juga *fast-track surgery*, meliputi edukasi pasien pra pembedahan, pemilihan tindakan bedah dan anestesi yang paling tidak invasif, mobilisasi awal, dan tatalaksana nutrisi adekuat. Mobilisasi awal ini dipandu oleh ahli fisioterapi dan meliputi (1) mobilisasi pada lima jam pasca bedah, (2) latihan pernafasan dan berjalan santai 50 meter di ruang rawat pada hari ke satu pasca bedah, (3) latihan pernafasan dan berjalan santai lebih dari 50 meter di ruang rawat pada hari ke dua pasca bedah, dan (4) latihan fisik ringan pada hari ke tiga pasca bedah.³⁰

5.5. Perubahan kadar CRP serum

Kadar CRP serum kelompok P dan K berbeda bermakna secara statistik dibandingkan dengan H1 pengamatan. Kadar CRP serum kelompok P lebih rendah secara bermakna ($p= 0,003$) dibandingkan dengan kelompok K pada H7. Penurunan kadar CRP serum kelompok P lebih besar bermakna ($p= 0,005$) dibandingkan dengan kelompok K, sangat mungkin karena asupan protein kelompok P lebih tinggi bermakna. Dari tabel 4.8 diketahui bahwa asupan protein memiliki korelasi positif derajat sedang ($r= 0,715$; $p= 0,004$) dengan penurunan kadar CRP serum sebagai penanda inflamasi.

Korelasi ini yang tertinggi dibandingkan dengan variabel lain, meskipun belum dapat dikatakan jika asupan protein adalah yang paling berperan terhadap perubahan kadar CRP serum. Analisis multivariat dapat mengetahui peran masing-masing variabel dengan lebih baik, namun karena persyaratan untuk ini tidak terpenuhi maka tidak dilakukan analisis multivariat. Fletcher menyatakan bahwa setidaknya diperlukan 10 *outcome* untuk dapat menguji satu variabel bebas.¹¹¹ *Outcome* yang didapat pada penelitian ini adalah 24 sehingga tidak cukup untuk menguji beberapa variabel yang diduga paling berperan dalam perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma.

Rasio kalori non- protein terhadap nitrogen kelompok P berdasarkan asupan adalah 98: 1. Peneapaian ini mendekati rasio 80:1, rasio yang dianjurkan untuk subyek pasca bedah.⁵⁹ Rasio ini menunjukkan bahwa sebagian besar protein tidak digunakan sebagai sumber energi sehingga perannya dalam mengendalikan inflamasi dapat optimal.

Hasil akhir penelitian ini konsisten dengan penelitian Wu dkk,¹⁶ yang memberikan terapi gizi adekuat dengan suplementasi imunonutrisi pada subyek pasca bedah kanker gastrointestinal. Penurunan kadar CRP serum penelitian ini lebih besar dibandingkan dengan penelitian Wu dkk,¹⁶ diduga karena tingkat stres metabolik subyek termasuk ringan. Sejatinya adalah kurang sesuai jika membandingkan penelitian ini dengan penelitian Wu dkk,¹⁶ karena Wu dkk¹⁶ selain memberikan terapi gizi adekuat juga memberikan imunonutrisi pada kelompok P, namun perbandingan tetap dilakukan karena keterbatasan literatur mengenai pemberian terapi gizi adekuat pasca bedah yang berhubungan dengan kadar CRP serum.

Perbedaan hasil penelitian ini dengan Wu dkk¹⁶ menunjukkan bahwa pemberian terapi gizi adekuat saja, tanpa disertai dengan suplementasi imunonutrisi dapat mempercepat penurunan kadar CRP serum. Suplementasi imunonutrisi lebih terlihat berperan pada subyek malnutrisi sedang dan berat dengan tingkat stres metabolik sedang atau berat,⁴⁸ sedangkan subyek penelitian ini mengalami malnutrisi dan stres metabolik ringan.

Hasil penelitian Helminen dkk¹⁸ menyatakan tidak adanya perbedaan kadar CRP serum yang bermakna antara kelompok P dengan K pada H+6 pasca bedah.

Penurunan kadar CRP serum subyek penelitian Helminen dkk¹⁸ yang tidak berbeda bermakna ini diduga karena jumlah perdarahan subyek lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian ini.

Penelitian Berger dkk¹³ menyatakan bahwa penurunan kadar CRP serum kelompok yang mendapat terapi gizi adekuat lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan yang tidak. Perlakuan yang diberikan adalah suplementasi antioksidan selama lima hari. Penurunan kadar CRP serum subyek Berger dkk¹³ lebih besar dibandingkan dengan penelitian ini. Suplementasi antioksidan yang diberikan diduga berperan pada beda penurunan yang cukup besar ini.⁷⁷ Berger dkk memberikan suplementasi seng (*zinc* Zn), selenium (Se), vitamin B₁, dan vitamin E.

Suplementasi antioksidan berperan dalam melindungi jaringan tubuh dari kerusakan luas pasca bedah.⁷⁷ Pembedahan meningkatkan produksi molekul oksidan sehingga stres oksidatif meningkat.³¹ Stres oksidatif akan meningkatkan aktivasi *nuclear factor* (NF) κ B, aktivasi NF κ B ini memicu peningkatan produksi sitokin dan CRP.^{31,32,35,37} Sitokin dan molekul- molekul oksidan berperan dalam menghancurkan mikro-organisme dan jaringan rusak pasca bedah sehingga membantu proses pemulihan. Namun, bila kadar sitokin dan molekul oksidan berlebihan dapat merusak jaringan sehat.³⁷ Antioksidan menurunkan aktivasi *nuclear factor* (NF)- κ B sehingga produksi sitokin dan CRP dapat dikendalikan.^{33,77}

5.6. Perubahan kadar GDS plasma

Kadar GDS plasma kelompok P dan K berada dalam batas normal dan tidak berbeda bermakna pada H1 dan H7 pengamatan. Kadar GDS plasma H1 pengamatan kedua kelompok menunjukkan bahwa tingkat stres metabolik subyek tergolong ringan. Kedua kelompok mengalami peningkatan kadar GDS plasma pada hari ke tujuh pengamatan. Peningkatan ini diduga tidak disebabkan oleh peningkatan stres metabolik, melainkan karena peningkatan asupan subyek.

Pemeriksaan kadar GDS plasma pada H1 pengamatan dilakukan 12- 48 jam pasca bedah di mana asupan sebagian besar subyek masih rendah. Asupan energi subyek pada H1 pengamatan adalah 639, 5 kkal sedangkan pada H7 adalah 1211,23

kkal. Peningkatan kadar GDS plasma kelompok P lebih tinggi dari kelompok K, sejalan dengan peningkatan asupan energi kelompok P yang lebih tinggi dari kelompok K.

Asupan parenteral kelompok K cenderung lebih tinggi daripada kelompok P, namun kadar GDS plasma kelompok K cenderung lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa asupan parenteral tidak selalu berhubungan dengan peningkatan kadar GDS plasma. Hubungan antara asupan parenteral dengan peningkatan kadar glukosa plasma masih menjadi perdebatan. Studi meta- analisis oleh Moore dkk¹¹² menyatakan bahwa subyek yang mendapatkan nutrisi parenteral mengalami komplikasi infeksi 61% lebih tinggi dan kadar glukosa plasma lebih tinggi dibandingkan dengan subyek yang mendapat nutrisi enteral, namun Kudsk dkk¹¹³ menyatakan hal sebaliknya. Kudsk dkk¹¹³ mendapatkan bahwa nutrisi parenteral dan komplikasi infeksi tidak menyebabkan peningkatan kadar glukosa plasma. Pada pembahasannya, Kudsk dkk¹¹³ menyatakan perbedaan hasil penelitian ini disebabkan oleh perbedaan waktu pemeriksaan kadar glukosa dan tingkat stres metabolik subyek yang tergolong rendah. Meskipun demikian, asupan enteral lebih dianjurkan karena lebih ekonomis dan fisiologis.

5.7. Korelasi antara kadar CRP serum dengan kadar GDS plasma.

Kadar CRP serum memiliki korelasi positif derajat lemah ($r= 0,266$) dan tidak bermakna ($p= 0,358$) dengan kadar GDS plasma. *Power* uji korelasi ini adalah 78% dengan *participation rate* sebesar 100%. Penelitian lanjutan dengan jumlah subyek lebih besar dan khusus mengenai korelasi ini perlu dilakukan. Keterbatasan penelitian ini dalam uji korelasi antara kadar CRP serum dengan GDS plasma adalah perhitungan besar subyek didasarkan pada tujuan utama penelitian yaitu perubahan tingkat inflamasi di mana perhitungan ini adalah juga yang menghasilkan besar sampel lebih besar dibandingkan dengan variabel perubahan tingkat stres metabolik.

Berger dkk¹³ menyatakan bahwa kadar CRP serum cenderung memiliki korelasi positif dengan kadar GDS plasma, meskipun tidak dinyatakan dengan jelas derajat korelasi antar keduanya. Kadar GDS plasma subyek penelitian Berger dkk¹³

pada H1 adalah $86 \pm 2,75$ mg/dL dan pada H5 adalah $71 \pm 1,7$ mg/dL, kemudian untuk kadar CRP serum adalah 150(2- 359) mg/L pada H1 dan 81(14- 243) mg/L pada H5. Hiperglikemia diketahui bersifat proinflamasi¹¹⁴ serta memiliki korelasi positif kuat dengan mortalitas subyek pasca bedah dan sakit kritis,¹¹⁵ sehingga sangat mungkin ada korelasi antara kadar GDS plasma dengan kadar CRP serum. Hansen dkk¹¹⁶ menyimpulkan bahwa insulin bersifat anti- inflamasi. Penelitian Hansen dkk¹¹⁶ mengenai pemberian terapi insulin pada subyek sakit kritis mendapatkan adanya beda penurunan kadar CRP serum yang bermakna antara kelompok yang mendapat terapi insulin dibandingkan dengan yang tidak mendapat terapi insulin.

Penelitian lanjutan pada subyek pasca bedah dengan tingkat stres metabolik lebih tinggi dan jumlah lebih besar perlu dilakukan untuk lebih mengetahui korelasi antara kadar GDS plasma dan CRP serum. Berdasarkan kadar GDS plasma H1 subyek, diketahui bahwa tingkat stres metabolik subyek penelitian ini adalah ringan sehingga korelasi antara kadar CRP serum dengan GDS plasma sulit diketahui. Penelitian lanjutan yang menyertakan pengukuran kadar insulin juga perlu dilakukan, karena insulin diketahui dapat menurunkan kadar CRP serum¹¹⁷ melalui sifatnya yang menghambat transkripsi *cytokine- induced* protein fase akut¹¹⁸ dan aktivasi NFκB.^{119,120} Aktivasi NFκB yang terhambat akan menghambat produksi sitokin sehingga hasil akhirnya juga menghambat produksi CRP.³¹

BAB 6

RINGKASAN, KESIMPULAN, DAN SARAN

6.1. Ringkasan

Kanker kolorektal adalah keganasan nomor dua penyebab kematian di seluruh dunia setelah karsinoma paru.¹ Bedah KKR menempati peringkat pertama di antara kasus bedah yang ditangani Divisi Bedah Digestif RSUPNCM pada tahun 2007 dan 46% di antaranya adalah bedah KR. Prosedur LAR dan APR adalah kedua terbanyak untuk bedah KR.⁵ Trauma pembedahan secara umum dan bedah KR khususnya menimbulkan respon fase akut dan stres metabolik.^{6,32} Perubahan yang terjadi ketika respon fase akut disebabkan oleh stres metabolik.^{6,7,8,31} Stres metabolik adalah respon metabolik terhadap inflamasi karena tindakan pembedahan yang terdiri dari respon neurohormonal, sekresi mediator biokimia, dan perubahan metabolisme zat gizi.^{6,31} Sekresi mediator biokimia seperti sitokin mencetuskan peningkatan PFA. *C-reactive protein* adalah salah satu PFA dengan peningkatan tertinggi⁶⁴ sehingga sering disebut PFA sejati dan digunakan sebagai penanda tingkat inflamasi.⁶⁶

Terapi gizi pasca bedah adalah pemberian sejumlah zat gizi dan *agent* terapeutik tambahan tertentu yang dibutuhkan pasien pasca bedah secara oral, enteral, dan atau parenteral untuk meningkatkan atau mempertahankan status gizi.⁷³ Stres metabolik pasca bedah menyebabkan perubahan metabolisme zat gizi^{6,31} yang dapat ditandai dengan peningkatan kadar GDS plasma. Terapi gizi adekuat merupakan bagian penting dari penatalaksanaan pasien pasca bedah secara menyeluruh.⁵⁴ Pemberian terapi gizi adekuat dapat mempertahankan status gizi, meningkatkan respon imun dan fungsi usus, serta mencegah terjadinya malnutrisi protein akut.⁵⁹ Sehingga secara tidak langsung, terapi gizi adekuat dapat menekan laju inflamasi dan mempercepat proses penyembuhan pasca bedah. Terapi gizi dikatakan adekuat bila memenuhi 60% KET individu.⁵⁴

Penelitian eksperimental dengan desain paralel, acak, dan tidak tersamar ini bertujuan untuk mengetahui peran terapi gizi adekuat selama tujuh hari terhadap perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma pasien pasca bedah KR pada hari ke

satu dan ke tujuh pengamatan. Penelitian dilaksanakan di ruang perawatan bedah kelas III RSUPNCM Jakarta dan pengumpulan data dilaksanakan pada bulan April-Agustus 2009. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan kaji etik dari Komisi Etik Penelitian FKUI.

Selama periode pengumpulan data didapatkan 35 kasus KR yang menjalani tindakan pembedahan. Berdasarkan kriteria penelitian didapatkan 24 subyek penelitian dan jumlah ini sudah memenuhi jumlah minimal subyek yang dibutuhkan. Selanjutnya seluruh subyek diacak dan dikelompokkan menjadi kelompok P dan K dengan randomisasi blok. Seluruh subyek mengikuti penelitian sampai dengan selesai selama tujuh hari dan tidak ada yang mengalami perburukan karena perlakuan dan pengumpulan data. Pengumpulan data dilakukan dengan metode wawancara, pengukuran antropometri, dan pemeriksaan laboratorium. Wawancara yang dilakukan mencakup metode *food record* 1x 24 jam untuk analisis asupan energi dan protein subyek. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah pemeriksaan kadar CRP serum dan GDS plasma dengan metode spektrofotometri. Pengolahan data dilakukan dengan program SPSS versi 11.5 dan analisis asupan energi dan protein ditentukan dengan program *Nutrisurvey* 2007.

Karakteristik usia, jenis kelamin, IMT, durasi pembedahan, jumlah perdarahan, skor ASA, KET, dan kebutuhan protein kedua kelompok penelitian adalah seimbang pada H1 pengamatan. Sebagian besar jenis histologik KR subyek adalah adenokarsinoma. Sebanyak 15 (62,5%) subyek menjalani prosedur LAR dan sembilan (37,5%) subyek menjalani prosedur APR. Karakteristik subyek LAR dan APR tidak berbeda bermakna kecuali data jumlah perdarahan operasi.

Rerata asupan energi total dan enteral serta perbandingan rerata asupan energi total terhadap KET kelompok P berbeda bermakna dengan kelompok K. Perbandingan rerata asupan energi total terhadap KET kelompok P adalah $82,86 \pm 9,91$ % dan kelompok K adalah $55,75 \pm 9,48$ %. Berdasarkan kriteria ESPEN 2006⁵⁴ maka asupan energi kelompok P tergolong adekuat. Asupan energi kelompok P tergolong adekuat adalah juga karena mencapai 25,9 kkal/hari.^{48,59} Asupan energi kelompok P didominasi oleh asupan energi enteral, berbeda bermakna ($p < 0,0001$)

dengan kelompok K. Perbandingan asupan energi enteral terhadap KET kelompok P adalah $61,71 \pm 7,83$ % dan kelompok K adalah $33,78 \pm 8,08$ %.

Rerata asupan protein serta perbandingan rerata asupan protein total dan enteral terhadap kebutuhan protein kelompok P lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok K. Serupa dengan asupan energi, asupan protein kelompok P juga didominasi oleh asupan protein enteral. Asupan protein enteral kelompok P ($64,02 \pm 15,73$ % kebutuhan protein) lebih tinggi secara bermakna ($p < 0,001$) dibandingkan dengan kelompok K ($31,82 \pm 12,92$ % kebutuhan protein). Asupan protein kelompok P adalah $1,26$ g/kgBB/hari ($< 1,5$ g/kgBB/hari) sehingga tidak dapat dikatakan adekuat.¹⁰⁶

Kelompok P mengalami peningkatan BB sebanyak $0,71 \pm 0,79$ kg sedangkan kelompok K mengalami penurunan BB sebanyak $0,85 \pm 1,06$ kg. Peningkatan BB kelompok P diduga berhubungan dengan asupan energi dan protein yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok K. Peningkatan BB kelompok P diduga karena peningkatan cairan dan ML tubuh, tidak karena peningkatan MBL tubuh. Hal ini karena waktu pengamatan subyek yang singkat, yaitu hanya tujuh hari.¹⁰⁸ Basse dkk¹⁰⁹ dan Henriksen dkk¹¹⁰ mendapatkan bahwa MBL tubuh subyek dapat meningkat dalam waktu 7- 8 hari dengan Konsep Heidelberg.

Penurunan kadar CRP serum kelompok P ($7,13 \pm 1,43$ mg/L) berbeda bermakna ($p = 0,005$) dengan kelompok K ($5,20 \pm 1,58$ mg/L). Hal ini diduga karena rasio kalori non- protein terhadap nitrogen 98: 1, rasio ini mendekati optimal karena rasio yang dianjurkan untuk subyek pasca bedah adalah 80: 1. Rasio ini menunjukkan bahwa sebagian protein digunakan cukup optimal untuk mengendalikan inflamasi.⁵⁹ Hasil akhir penelitian ini konsisten dengan penelitian Wu dkk,¹⁶ yang memberikan terapi gizi adekuat dengan suplementasi imunonutrisi pada subyek pascabedah kanker gastrointestinal. Penurunan kadar CRP serum penelitian ini lebih besar dibandingkan dengan penelitian Wu dkk,¹⁶ diduga karena tingkat stres metabolik subyek termasuk ringan. Perbedaan hasil penelitian ini dengan Wu dkk¹⁶ menunjukkan bahwa pemberian terapi gizi adekuat saja, tanpa disertai dengan suplementasi imunonutrisi dapat mempercepat penurunan kadar CRP serum. Hasil

penelitian Helminen dkk¹⁸ menyatakan tidak adanya perbedaan kadar CRP serum yang bermakna antara kelompok P dengan K pada H+6 pasca bedah. Penurunan kadar CRP serum penelitian Berger dkk¹³ lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian ini. Berger dkk¹³ memberikan suplementasi seng (*zinc/ Zn*), selenium (Se), vitamin B₁, dan vitamin E. Suplementasi antioksidan berperan dalam melindungi jaringan tubuh dari kerusakan luas pasca bedah⁷⁷ sehingga diduga berperan pada beda penurunan yang cukup besar ini.

Kedua kelompok mengalami peningkatan kadar GDS plasma pada hari ke tujuh pengamatan. Peningkatan ini diduga tidak disebabkan oleh peningkatan stres metabolik, melainkan karena peningkatan asupan subyek. Peningkatan kadar GDS plasma kelompok P ($26,00 \pm 29,67$ mg/dL) lebih tinggi dari kelompok K ($10,00 \pm 24,40$ mg/dL), sejalan dengan peningkatan asupan energi kelompok P yang lebih tinggi dari kelompok K.

Kadar CRP serum memiliki korelasi positif derajat rendah ($r= 0,266$) dan tidak bermakna ($p= 0,358$) dengan kadar GDS plasma. Tingkat stres metabolik subyek penelitian ini adalah ringan sehingga korelasi antara kadar CRP serum dengan GDS plasma agak sulit diketahui. Namun didapatkan korelasi positif derajat sedang dan bermakna antara kadar CRP serum dengan asupan energi ($r= 0,610$; $p= 0,021$) dan asupan protein ($r= 0,715$; $p= 0,004$).

6.2. Kesimpulan

Penelitian peran terapi gizi adekuat terhadap perubahan kadar CRP serum dan GDS plasma pada 24 subyek pasca bedah KR dengan prosedur LAR dan APR menghasilkan simpulan sebagai berikut:

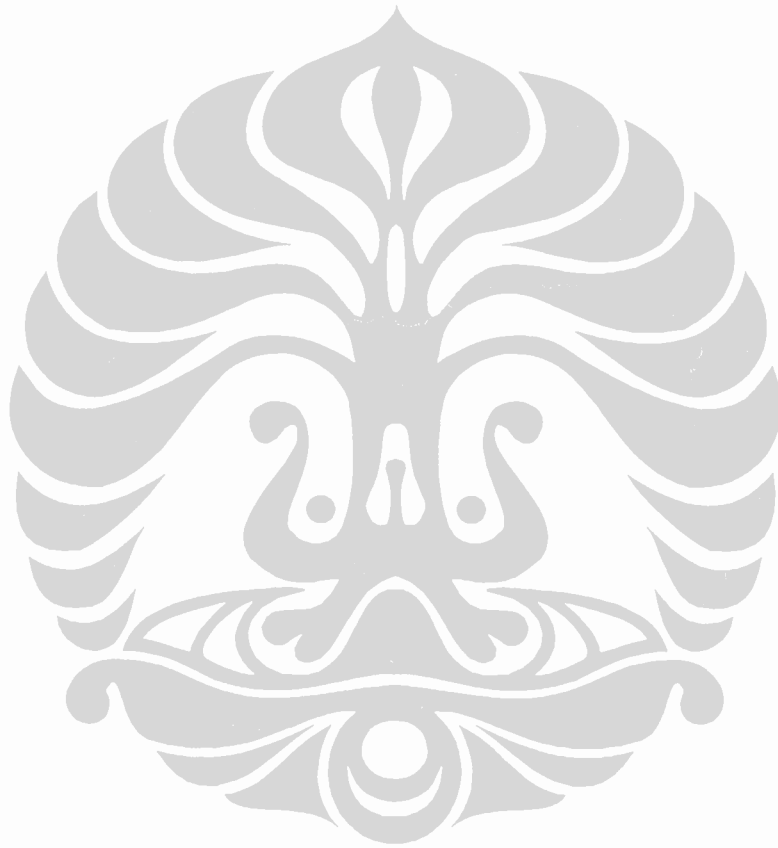
1. Karakteristik demografi subyek adalah seimbang antara kedua kelompok pada hari ke satu pengamatan. Rerata usia adalah kurang dari 50 tahun, proporsi subyek laki-laki dan perempuan seimbang dan tersebar merata di kedua kelompok, status gizi adalah normal berdasarkan IMT, durasi pembedahan tergolong panjang, jumlah perdarahan tergolong sedikit, dan sebagian besar subjek memiliki skor ASA 2 atau mengalami penyakit sistemik ringan.

2. Karakteristik usia, jenis kelamin, status gizi, durasi pembedahan, skor ASA, asupan energi dan protein, perubahan BB, penurunan kadar CRP serum, serta peningkatan kadar GDS plasma subyek LAR tidak berbeda bermakna dengan subyek APR.
3. Rerata asupan energi selama tujuh hari kedua kelompok berbeda bermakna. Rerata asupan energi kelompok P adalah adekuat sedangkan kelompok K tidak adekuat. Rerata asupan protein kedua kelompok subyek berbeda bermakna namun tidak adekuat.
4. Terjadi beda perubahan BB dan penurunan kadar CRP serum yang bermakna antara kedua kelompok pada hari ke satu dan ke tujuh pengamatan sehingga hipotesis utama diterima. Namun tidak terjadi beda penurunan kadar GDS plasma yang bermakna sehingga hipotesis kedua tidak diterima.
5. Terdapat korelasi positif derajat lemah dan tidak bermakna antara perubahan kadar CRP serum dengan perubahan kadar GDS plasma. Terdapat korelasi positif derajat sedang dan bermakna antara perubahan kadar CRP serum dengan asupan energi dan protein subyek.

6.3. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian serupa yang dilakukan secara tersamar atau menggunakan plasebo.
2. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan pemeriksaan kadar CRP serum dan GDS plasma pada satu waktu tertentu.
3. Diperlukan tim dukungan nutrisi yang solid dan memiliki koordinasi baik agar terapi gizi adekuat dapat diberikan seoptimal mungkin sesuai dengan rencana penatalaksanaan gizi subyek sehingga proses penyembuhan subyek dapat lebih komprehensif dan optimal.
4. Perlu dilakukan modifikasi diet yang lebih baik dengan memperhatikan keadaan subyek selain motivasi dan pemantauan asupan.
5. Diperlukan kerjasama yang lebih baik antara tim dukungan nutrisi dengan ahli fisioterapi.

6. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah subyek lebih besar, tingkat stres metabolik lebih tinggi, mengukur keseimbangan cairan dan komposisi tubuh, meliputi pemeriksaan status protein tubuh pra bedah dan kadar insulin pasca bedah, serta mengontrol prosedur pembedahan subyek.



SUMMARY, CONCLUSIONS, AND RECOMMENDATIONS

Summary

Colorectal carcinoma (CRC) is second to carcinoma of the lung as a cause of carcinoma death around the world.¹ Colorectal surgery was the most cases which found in Digestive Surgery Division of Ciptomangunkusumo Hospital in 2007, where 46% of that was rectal carcinoma (RC) surgery. Low- anterior resection and APR were most procedures for RC surgery.⁵ Rectal surgery, like any injury to the body elicits a series of reactions including release of stress hormones, biochemical mediators, and derangement of nutrients metabolism.^{6,7,8,31,32} Secretion of biochemical mediators like cytokines stimulate improvement of acute phase protein (APP). C- reactive protein (CRP) is a APP which has the highest rise,⁶⁴ so often called as a true PFA and marker of inflammation⁶⁶

Postoperative nutrition support is the provision of nutrients and any necessary adjunctive therapeutic agents to postoperative patients orally and/or enterally by administration into the stomach or intestine and/or by intravenous infusion (parenterally) for the purpose of improving or maintaining a patient's nutrition status.⁷³ Postoperative metabolic stress leads to nutrients metabolic dysregulation^{6,31} which is marked by increase of plasma blood glucose (BG) level. Integration of adequate nutrition support into the overall patient management is important.³⁶ Adequate nutrition support could maintain nutritional status, prevent acute protein malnutrition, modulate the immune response, and promote vital gut function.⁵⁹ Indirectly, adequate nutrition support could suppress inflammation and promote postoperative healing process. Nutrition support is adequate if could reach 60% total energy expenditure (TEE).⁵⁴

The present study is aimed to test the hypothesis that the adequate nutrition therapy would improve serum CRP level and plasma BG level changes in selected groups of post colorectal surgery at the first and seventh day of treatment. We conducted a prospective, randomized, non-blinded, single-center trial with the approval of the institutional ethics committee. Thirty five consecutive patients

admitted to the third class post- surgery ward at the Ciptomangunkusumo Hospital were enrolled from April- Agustus 2009. Based on study criteria, there were 24 subjects that eligible and then randomized to be treatment (T) and control (C) group. All of the subjects finished the trial and nobody have adverse event. Data were acquired from interviews, anthropometric measurement, and dietary assessment using food record. Interviews include food record 1x 24 hours to analyze energy and protein intake. Laboratory tests embrace serum CRP level and plasma BG level with spectrofotometry method. Data were processed by SPSS version 11.5. Energy and protein intake were analyzed by Nutrisurvey 2007.

The groups were comparable for all of characteristics at baseline. Majority of subjects had adenocarcinoma as the type of RC histopathologic. Fifteen (62,5%) subjects were treated by LAR and 9 (37,5%) subjects were treated by APR. Characteristics of LAR and APR subjects were comparable, except for loss of blood data.

Mean of T group total and energy intake, then total energy intake (TEI) to total energy expenditure (TEE) ratio significantly greater than C group. Treatment group TEI/ TEE percentage was $82,86 \pm 9,91$ % and C group was $55,75 \pm 9,48$ %. Due to ESPEN criteria in 2006,⁵⁴ T group TEI was adequate. Treatment group energy intake was 25,9 kcal/day and it was also adequate.^{48,59} Treatment group energy intake was dominated by enteral energy intake (EEI), differ significantly ($p < 0,0001$) by C group. Enteral energy intake (EEI) to TEE percentage of T group was $61,71 \pm 79,83$ % and C group was $33,78 \pm 8,08$ %.

Mean of T group protein intake, total protein intake (TPI) to protein requirement (PR) percentage, and enteral protein intake (EPI) to PR percentage significantly greater than C group. Consistent to energy intake, T group protein intake was dominated by enteral protein intake (EPI). Treatment group EPI ($64,02 \pm 15,73$ % PR) significantly ($p < 0,001$) greater than C group ($31,82 \pm 12,92$ % PR). Treatment group protein intake was 1,26 g/kgBW/day ($< 1,5$ g/kgBW/day) so not adequate.¹⁰⁶

Body weight (BW) of T group was increase $0,71 \pm 0,79$ kg while BW of C group was decrease $0,85 \pm 1,06$ kg. Improvement of T group BW might be associated to T group energy and protein intake which were significantly greater than C group. Time of treatment was only seven days, so improvement of T group BW might be result of fat mass (FM) and total body water (TBM) improvement.¹⁰⁸ Basse et al¹⁰⁹ and Henriksen et al¹¹⁰ said that LBM could increase in 7- 8 day by Heidelberg concept.

Treatment group serum CRP level decline ($7,13 \pm 1,43$ mg/L) differ significantly ($p= 0,005$) by C group ($5,20 \pm 1,58$ mg/L). It might be caused by ratio of non- protein caloric to nitrogen reached 98: 1, which was near to recommendation for ratio of non- protein caloric to nitrogen in postoperative subjects that 80: 1. This result showed that a part of protein optimally used to depress inflammation.⁵⁹

This study was consistent to Wu et al¹⁶ study that gave adequate nutrition therapy with immunonutrition supplementation. The serum CRP level decline of this study was greater than Wu et al.¹⁶ It might be caused by the level of subjects metabolic stress was low. This recent study showed that adequate nutrition therapy could decrease serum CRP level without immunonutritions supplementation specifically. Helminen et al¹⁸ conclude that adequate nutrition therapy could not decrease serum CRP level. It might be caused by the subjects loss of blod was greater than both of study.

Berger et al¹³ stated that serum CRP level decline of adequate nutrition therapy group was significantly greater than control group. The intervention was adequate nutrition therapy which supplemented by antioxidant for 5 days. Antioxidant supplementation could decrease nuclear factor (NF) κ B activation.⁷⁷ Surgery trauma increases production of oxidant molecules, results a rise of oxidative stress.³¹ Oxidative stress will improve NF κ B activation which stimulate cytokine and CRP productions.^{31,32,35,37} Antioxidants prevent activation of NF κ B, so cytokine and CRP productions were could depressed. Animal data showed that antioxidants supplementation could modulate imun system and decrease inflammation symptoms.⁷⁷

The plasma BG level of both groups were increased at seventh day. This increase might not be caused by metabolic stress improvement, but be caused by subjects intake improvement. The rise of T group plasma BG level ($26,00 \pm 29,67$ mg/dL) was significantly greater than C group ($10,00 \pm 24,40$ mg/dL), associated to T group energy intake improvement which significantly greater than C group.

The serum CRP level had low ($r= 0,266$) positive correlation and not significant ($p= 0,358$) to plasma BG level. The metabolic stress level of subjects were low so correlation between serum CRP level with plasma BG level were not easy to known. But there were significant moderate positive correlations between serum CRP level with energy intake ($r= 0,610$; $p= 0,021$) and protein intake ($r= 0,715$; $p=0,004$).

Conclusions

Study of adequate nutrition therapy influence on serum CRP and plasma BG level alterations in 24 subjects post RC surgery specifically treated by LAR and APR procedures resulted some conclusions which were:

1. The groups were comparable for all of characteristics at baseline. Mean of age was less than 50 years old, proportion of sex was equal and not different between two groups, nutritional status was normal due to BMI, the most procedure was LAR, length of operation was long, loss of blood was minimal, and most of subjects had ASA score 2 or had a low systemic disease.
2. Characteristics of LAR and APR subjects in age, sex, nutritional status, length of operation, ASA score, energy and protein intake, BW alteration, serum CRP level decline, and increase of plasma BG level were comparable.
3. Mean of energy intake in seven day of two groups were significantly different. Mean of T group energy intake was adequate while C group was not adequate. Mean of protein intake of two groups was not adequate but differ significantly.

4. *There were significantly differences of BW alteration and serum CRP level decline but not for plasma BG level alterations between two groups at POD1 and POD7 treatment so hypothesis was received.*
5. *There was low positive correlation and not significant between serum CRP level alteration with plasma BG level alteration. A significant moderate positive correlation were observed between serum CRP level decline with energy and protein intakes.*

Recommendations

1. *Need to conduct a same research which blinded.*
2. *Need to arrange a same study which examine serum CRP and plasma BG level at the same time.*
3. *Need to conduct a solid nutritional team which have good coordination between members of the team, in order to get more optimal adequate nutrition therapy due to subjects nutrition therapy planning.*
5. *Have to get more diet modifications which notice subject conditions besides motivation and daily intake monitoring.*
6. *Need to get more coordination between nutritional support team with physiotherapist.*
7. *Need to conduct a continued study which arrange larger subjects; higher metabolic stress level; examine fluid balance, body composition, preoperative constitutive protein status, postoperative insulin level; and surgery procedure controlled.*

DAFTAR REFERENSI

1. Boyle P, Langman MJS. Epidemiology dalam *ABC of Colorectal Cancer*. Kerr JD, Young AM, Hobbs FDR, editor. London: BMJ; 2001. 1-4.
2. Pieter J. Usus halus, apendiks, kolon, dan anorektum dalam *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Sjamsuhidajat, de Jong W, editor. Jakarta: EGC; 1997. 892- 901.
3. Gordon HP. Malignant neoplasms of the rectum dalam *Neoplasms of the colon rectum and anus 2nd ed*. Gordon PH, Nivatvongs S, editor. New York: Informa healthcare; 2007. 207-304.
4. Hayne D, Brown RS, McCormack M, Quinn MJ, Payne HA, Babb P. Current trends in colorectal cancer: site, incidence, mortality and survival in England and Wales. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13(6):448-52.
5. Kasus- kasus bedah digestif RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo per Januari-Desember 2007, Departemen Ilmu Bedah RUPNCM/ FKUI, 2008.
6. Whatmore DN. Metabolic derangements and nutritional support. *Anesthesia and perioperative care of the combat casualty*. Chap 23: 543- 96.
7. Hasenboehler E, Williams A, Leinhase I, Morgan SJ, Smith WR, Moore EE, et al. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. *World Journal of Emergency Surgery* 2006;1:29- 25.
8. Schricker T. The catabolic response to surgery: how can it be modified by the anesthesiologist ? *Can J Anesth* 2001;48:6:R1-R5.
9. Peppys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
10. Okafor B, Maclellan G. Postoperative changes of erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and c-reactive protein levels after hip surgery. *Acta Orthopaedica Belgica* 1998;64:52-6.
11. Vanek T, Brucek P, Straka Z, Klepetar J, Maly M. Development of c- reactive protein and fibronectin levels in coronary surgery patients a comparison of on-pump, off-pump sternotomy and off-pump left anterior small thoracotomy groups. *Jpn Heart J* 2002;43:211-8.
12. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, et al. Persisting elevation of c- reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery* 2008;143:20-8.
13. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revelly JP, Pinget C, Baines M, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Critical Care* 2008;12:1-13.

14. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *Journal of the American College of Nutrition* 2004;23:227-32.
15. Prelack K, Dylewski M, Sheridan RL. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. *Burns* 2007;33:14-24.
16. Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroentero* 2001;7(3):357-62.
17. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, di Carlo V. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001;29:242-8.
18. Helminen H, Raitanen M, Kelloso J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scandinavian Journal of Surgery* 2007;96:46-50.
19. DiSario JA, Burt RW, Kendrick ML. Colorectal cancers of rare histologic types compared with adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1277-80.
20. Slattery ML, Mori M, Gao R. Impact of family history of colon cancer on development of multiple primaries after diagnosis of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1053-58.
21. Allen JL. Molecular biology of colorectal cancer; a clinician's review. *Perspect Colon Rectal Surg* 1995;8:1810-2002.
22. NCI CRC Prevention. Colon and rectal cancer: prevention, genetics, causes. Diunduh dari <http://www.nci.nih.gov/cancertropics/prevention-genetics-causes/colon-and-rectal>
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. March 2003.
24. Gordon HP. Malignant neoplasms of the colon dalam *Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus 3rd ed*. Gordon PH, Nivatvongs S, editor. New York: Informa healthcare; 2007. 490-644.
25. Jemal A, Murray T, Ward E. MS Cancer Statistics 2005, *CA* 55:10-30.
26. Gordon HP. Malignant neoplasms of the colon dalam *Neoplasms of the colon rectum and anus 2nd ed*. Gordon PH, Nivatvongs S, editor. New York: Informa healthcare; 2007. 51-206.
27. Tjandra JJ. Colorectal cancer and adenoma dalam *Textbook of surgery 3rd ed*. Tjandra JJ, Clunic GJA, Kaye AH, Smith JA, editor. Victoria: Blackwell; 2006. 191-210.
28. Mahmoud N, Rombeau J, Ross HM, Fry RD. Colon and rectum dalam *Sabiston textbook of surgery 17th ed*. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editor. Philadelphia:Elsevier-Saunders;2004.1401-82.

29. Kelompok kerja adenokarsinoma kolorektal. Panduan pengelolaan adenokarsinoma kolorektal revisi 2006. Jakarta; 2006.
30. Heald RJ, Daniels I. Rectal cancer management dalam *Rectal cancer treatment*. Buchler MW, Heald RJ, Ulrich B, Weitz J, editor. Berlin: Springer-Verlag; 2005. 75-80.
31. Amaral JF, Caldwell MD, Miller TA. Metabolic response to starvation, stress, and sepsis dalam *Modern surgical care physiologic foundations and clinical applications 3rd ed*. Miller TA, editor. New York: Informa healthcare; 2006. 1-32.
32. Visser J, Labadarios D. Metabolic and nutritional consequences of the acute phase response. *SAJCN* 2002;15(3):75-94.
33. Boosalis MG, McCall JT, Solem LD, Ahrenholz DH, McClain CJ. Serum copper ceruloplasmin levels and urinary copper excretion in thermal injury. *Am J Clin Nutr* 1986;44:899-906.
34. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. Mediators of inflammation and injury dalam *Surgery: scientific basis and evidence-based practice*. Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, editor. New York: Springer-Verlag; 2001.69-94.
35. Fong Y, Lowry SF. Cytokines and the cellular response to injury and infection dalam *ACS surgery: principles and practice*. Wilmore DW, editor. New York: Wed MD; 2001.1603-22.
36. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin- 6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621.
37. Del Rey A, Besedovsky HO. Metabolic and neuroendocrine effects of pro-inflammatory cytokines. *Eur J Clin Invest* 1992;22:10.
38. Besedovsky HO, Del Rey A, Sorkin E. Immunoregulatory feedback between interleukin- 1 and glucocorticoid hormones. *Science* 1986;233:652.
39. Hocke GM, Barry D, Fey GH. Synergistic action of interleukin- 6 and glucocorticoid is mediated by the interleukin- 6 response element of the A2-macroglobulin gene. *Moll Cell Biol* 1992;12:2282.
40. Zamir O, Hasselgren PO, Higashiguchi T. Tumor necrosis factor α and Interleukin- 1 induce muscle proteolysis through different mechanisms. *Mediat Inflamm* 1992;1:247.
41. Zamir O, Hasselgren PO, Kunkel S. Evidence that tumor necrosis factor precipitates in the regulation of muscle proteolysis during sepsis. *Arch Surg* 1992;127:270.
42. Goodman MN. Interleukin- 6 includes skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:182.
43. Fong YM, Moldawer LL, Marano MA. Cachectin/ TNF α or IL- 1 induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am J Physiol* 1989;256:R659.

44. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR. Cachectin/ tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988;167:1211.
45. Moldawer LL, Anderson C, Gelin J. Regulation of food intake and hepatic protein synthesis by recombinant- derived cytokines. *Am J Physiol* 1988;254:G450.
46. Oliff A, Defeo- Jones D, Boyer M. Tumor secreting human TNF/ cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 1987;50:555.
47. Marks DB, Marks AD, Smith CM. Hubungan antarjaringan dalam metabolisme asam amino dalam *Biokimia kedokteran dasar- sebuah pendekatan klinis*. Jakarta: EGC;2000. 630-48.
48. Tawa NE, Maykel JA, Fischer JE. Metabolism in surgical patients dalam *Sabiston textbook of surgery 17th ed*. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editor. Philadelphia:Elsevier-Saunders;2004.137-82.
49. Jagoe RT, Goldberg AL. What do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy? *Curr Clin Nutr Metab Care* 2001;4:183.
50. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001;294:1704.
51. Tiao G, Fagan J, Roegner V. Energy-ubiquitin-dependent muscle proteolysis during sepsis in rats is regulated by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1996; 97:339.
52. Hobler SC, Williams AB, Fischer D, et al. Activity and expression of the 20S proteasome are increased in skeletal muscle during sepsis. *Am J Physiol* 1999; 277:R434.
53. Tawa NE Jr, Odessey R, Goldberg AL. Inhibitors of the proteasome reduce the accelerated proteolysis in atrophying not skeletal muscles. *J Clin Invest* 1997; 100:197.
54. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clinical Nutrition* 2006;25:224-44.
55. Greenway SC. Human energy metabolism in health and disease dalam *Functional metabolism regulation and adaptation*. Storey KB, editor. New Jersey: Wiley-Liss; 2004. 243-69.
56. Greenway SC. Hormones in human metabolism and disease dalam *Functional metabolism regulation and adaptation*. Storey KB, editor. New Jersey: Wiley-Liss; 2004. 271-94.
57. Martindale RG, Shikora SA, Nishikawa R, Siepler JK. The metabolic response to stress and alterations in nutrient metabolism dalam *Nutritional considerations in the intensive care unit*. Shikora SA, Martindale RG, Schwaizberg SD, editor. Iowa: Kendall/ Hunt; 2002. 11-9.

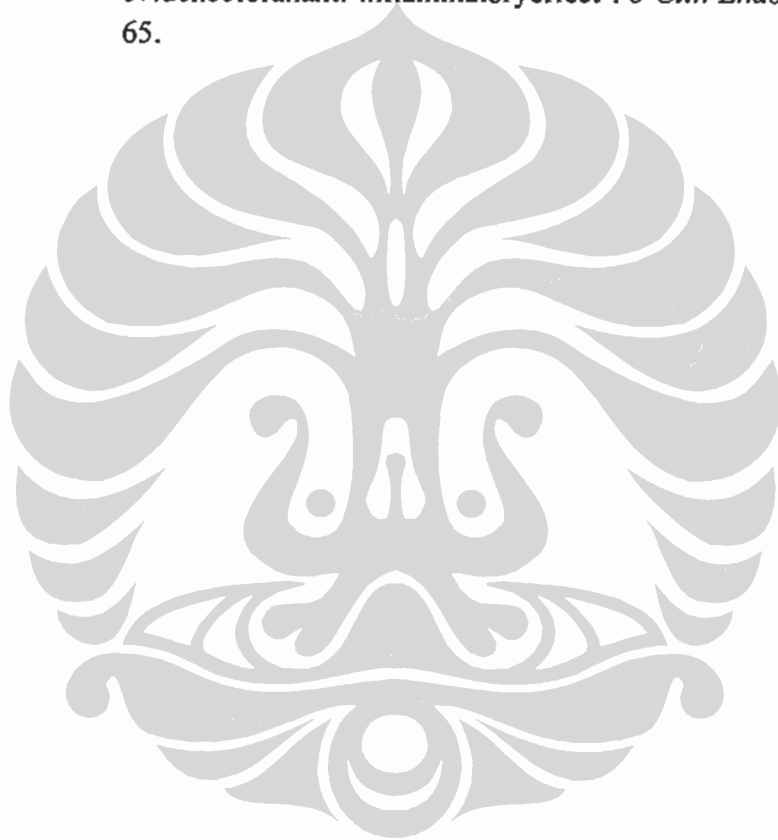
58. Le Banh. Serum proteins as markers of nutrition: what are we treating? Parrish CR, editor. *Practical Gastroenterology* 2006;43:46-64.
59. Kozar RA, McQuiggan MM, Moore FA. Surgical nutrition dalam *Modern surgical care physiologic foundations and clinical applications 3rd ed.* Miller TA, editor. New York: Informa healthcare; 2006. 49- 65.
60. Louw JA, Labadarios D. Acute phase metabolism: Mediators, and their effect on nutrients. *S Afr J Clin Nutr* 1990;3:18-24.
61. Louw JA, Werbeck A, Louw ME, Kotze TJ, Cooper R, Labadarios D. Blood vitamin concentrations during the acute-phase response. *Crit Care Med* 1992;20:934-41.
62. Hasselgren PO. Protein metabolism in surgery dalam *Surgery: Scientific Basis and Evidence-Based Practice.* Norton JA, Bollinger PR, Chang AE, editor. New York: Springer-Verlag;2001.105–21.
63. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: General aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:513-30.
64. Chang HR, Bistrian B. The role of eytokines in the catabolic consequences of infection and injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:156-66.
65. Wolfe RR, Jahoor F, Hartl WH. Protein and amino acid metabolism after injury. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:149-64.
66. Verma S, Szmilko PE, Yeh ETH. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation* 2004;109:1914-17.
67. Ridker PM. Clinical application of c- reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-69.
68. Ridker PM. C- reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2003;108:e81-e5.
69. Ridker PM. C- reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2129-38.
70. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Staner E. Variability and classification accuracy of serial high- sensitivity c- reactive protein measurement in healthy adults. *Clin Chem* 2001;47(3):444-50.
71. Lange LA, Carlson CS, Hindorf LA, Lange EM, Watson J, Durda JP. Association of polymorphisms in the CRP gen with circulating c- reactive protein levels and cardiovascular events. *JAMA* 2006;296:2703-11.
72. Dosa E. *C-reactive protein, fibrinogen, soluble thrombomodulin, and vascular diseases* (disertasi). Budapest: Univ. Semmelweis. 2006
73. National Collaborating Centre for Acute Care. *Nutrition support in adults oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition methods, evidence, and guidance.* London:2006.

74. Russel MK, Mueller C. Nutrition screening and assessment dalam *Clinical foundations of nutrition support*. New York:2006.163-186.
75. National Collaborating Centre for Acute Care. Oral nutrition support in hospital and the community dalam *Nutrition support in adults oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition methods, evidence, and guidance*. London:2006.
76. Tanaka H, Molnar JA. Vitamin C and wound healing dalam *Nutrition and wound healing*. New York:2007.121-48.
77. Molnar JA. Overview of nutrition and wound healing dalam *Nutrition and wound healing*. New York:2007.1-14.
78. Ireton- Jones C, Liepa GU. Carbohydrates and wound healing dalam *Nutrition and wound healing*. New York:2007.15-26.
79. National Collaborating Centre for Acute Care. Enteral tube feeding in hospital and the community dalam *Nutrition support in adults oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition methods, evidence, and guidance*. London:2006.
80. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003;52(S):viii-12.
81. National Collaborating Centre for Acute Care. Parenteral nutrition in hospital and the community dalam *Nutrition support in adults oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition methods, evidence, and guidance*. London:2006.
82. National Collaborating Centre for Acute Care. Monitoring of nutrition support in hospital and the community dalam *Nutrition support in adults oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition methods, evidence, and guidance*. London:2006.
83. de Carvalho Jr LH, dos Santos RL, Mendoca CJA, Campos CT, de Andrade MAP. Evaluation of skin temperature, reactive c protein, and hemosedimentation speed variation in uncomplicated primary knee total arthroplasty. *Acta Ortop Bras* 2006;14(3):161-64.
84. Karnadihardja W, Djojogugito MA, Hadi S, Ruchiyat Y. Pankreas dalam *Buku ajar ilmu bedah*; Ed revisi. Sjamsuhidajat R, de Jong W, editor. Jakarta: EGC; 1997. 805-15.
85. Gibson RS. Anthropometric assessment dalam *Principles of nutritional assessment*; Ed 2. New York: Oxford University; 2005. 233-72.
86. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*; Ed 2. Jakarta: Sagung Seto; 2006.
87. Dahlan S. *Statistika untuk kedokteran dan kesehatan*; Seri 1. Jakarta: Arkans; 2004.

88. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Penatalaksanaan dislipidemia dalam *Buku petunjuk penatalaksanaan dislipidemia*. Jakarta: 2005.
89. Buku pedoman petugas gizi puskesmas, Depkes RI, 1990.
90. Titus J. Pengaruh pemberian yoghurt terhadap status gizi dan eritropoiesis pasien pasca bedah kanker kolorektal dengan anemia. *Tesis Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Indonesia*, 1993.
91. Wijanto T. Studi perbandingan pengaruh suplementasi formula temped an susu terhadap kadar transferin serum penderita pra bedah kanker kolorektal dengan malnutrisi. *Tesis Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Indonesia*, 1998.
92. Siagian CM. Pengaruh pemberian yoghurt terhadap perubahan kadar transferin serum pasien pra bedah kanker kolorektal dengan malnutrisi. *Tesis Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Indonesia*, 1995.
93. Kasus- kasus bedah kanker kolorektal RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo per Januari- Desember 2008, Divisi Bedah Digestif Departemen Ilmu Bedah RSUPNCM/ FKUI, 2009.
94. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER). SEER cancer statistics review 1975- 2001. Seer.cancer.gov. 2004.
95. Heald RJ. The holy plane of rectal surgery. *J Royal Soc Med* 1988;81:503-8.
96. Ulrich A, Kremer M, Buchler MW. Fast- track surgery:the heidelberg experience dalam *Rectal cancer treatment*. Buchler MW, Heald RJ, Ulrich B, Weitz J, editor. Berlin: Springer-Verlag; 2005. 14-20.
97. Shimada M, Winchurch RA, Beioucif S, Robotham JL. Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care* 1993;8:109-16.
98. Walker CB, Bruce DM, Heys SD: Minimal modulation of lymphocyte and natural killer cell subsets following minimal access surgery. *Am J Surg* 1999;177:48-54.
99. Rafaelsen SR, Kronborg O, Larsen C. Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:355-60.
100. Machi J, Sigel B. Operative ultrasonography in general surgery. *Am J Surg* 1996;172:15-20.
101. Nivatvongs S. Benign neoplasms of the colon and rectum dalam *Neoplasms of the colon rectum and anus 2nd ed*. Gordon PH, Nivatvongs S, editor. New York: Informa healthcare; 2007. 207-304.
102. Cresci GA. Nutrition assessment and monitoring dalam *Nutritional considerations in the intensive care unit*. Shikora SA, Martindale RG, Schweitzberg SD, editor. Iowa: Kendall/ Hunt; 2002.21-30.

103. Rixen D, Siegel JH, Friedman HP. "Sepsis/SIRS," physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in post trauma critical illness. *J Trauma* 1996;41:581-98.
104. Starnes HF, Warren RS, Jeevanadam M. Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to injury in man. *J Exp Med* 1988;167:1211-27.
105. Xu B, Dube MG, Kalra PS, Farmerie WG, Kaibara A, Moldawer LL et al. Anorectic effects of the cytokine, ciliary neurotropic factor, are mediated by hypothalamic neuropeptide Y: comparison with leptin. *Endocrinology* 1998;139:466-73.
106. Waxman K, Day AT, Stellan GP. Safety and efficacy of glycerol and amino acids in combination with lipid emulsion for peripheral parenteral nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:374.
107. Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT. Atrogin-1, a muscle-specific f-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci* 2001;4:183-90.
108. Wilmore DW. Catabolic illness: strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1991;325:695-702.
109. Basse L, Raskov H, Jakobsen DH, Sonne E, Billesbelle E, Hendel HW et al. Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg* 2002;89:446-53.
110. Henriksen MG, Hansen HV, Hessel I. Early oral nutrition after elective colorectal surgery: influence of balanced analgesia and enforced mobilization. *Nutrition* 2002;18:266-9.
111. Fletcher RW, Fletcher SW. Treatment dalam *Clinical epidemiology: the essentials 4th ed*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1996.125-46.
112. Moore FA, Moore EE, Jones TN. TEN versus TPN following major abdominal trauma reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989;29:916-23.
113. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC. Enteral versus parenteral feeding. *Ann Surg* 1992;215:503-13.
114. Kwoun MO, Ling PR, Lydon E, Imrich A. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;2:91-5.
115. Domino KB, Posner KL, Caplan RA. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-61.
116. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1082-8.
117. Yudkin JS, Panahloo A, Stehouwer C, Emeis JJ, Bulmer K, Mohamed-Ali V. The influence of improved glycaemic control with insulin and sulphonylureas

- on acute phase and endothelial markers in Type II diabetic subjects. *Diabetologia* 2000;9:1099–1106.
118. Campos SP, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol* 1992;4:1789–97.
119. Das UN. Is insulin an antiinflammatory molecule ? *Nutrition* 2001;5:409–13.
120. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect ? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;7:3257–65.



**INFLUENCE OF ADEQUATE NUTRITION THERAPY ON SERUM C-
REACTIVE PROTEIN AND PLASMA BLOOD GLUCOSE LEVEL IN
RECTAL CARCINOMA POST SURGERY PATIENTS**

Djunet NA, Permadi I, Basir I

ABSTRACT

Background. Colorectal carcinoma (CRC) surgery is the most cases which found in Digestive Surgery Division of Ciptomangunkusumo Hospital and 46% of this cases are rectal carcinoma (RC). Surgery trauma results inflammation in acute phase response (APR), and metabolic stress. C- reactive protein (CRP) is acute phase protein (APP) which has the highest rise and is used as a marker of inflammation. Metabolic stress causes nutrients metabolic derangements which is marked by rise of plasma blood glucose (BG) level. Indirectly, provision of adequate nutrition therapy could depress inflammation and increase postoperative healing process. The purpose of study was to investigate influence of seven days adequate nutrition therapy on serum CRP and plasma BG level alterations in RC post surgery subjects at first and seventh day of treatment.

Methods. The study was conducted an experimental, parallel, randomized, and non-blinded study in third class postoperative ward Ciptomangunkusumo Hospital. Data were collected in April- August 2009. Based on study criteria, there were 24 subjects which were randomized to be treatment (T) and control (C) group. Data were collected by interviews, anthropometric measurement, and laboratory tests.

Results. The groups were comparable for all of characteristics at baseline. Mean of T group energy intake was $1211,23 \pm 161,95$ kcal/day ($82,86 \pm 9,91\%$ total energy expenditure or TEE), adequate, and significantly ($p < 0,001$) greater than C group which was $831,93 \pm 129,58$ kcal/day ($55,75 \pm 9,48\%$ TEE). Mean of protein intake was not adequate for all subjects, though T group protein intake was significantly ($p < 0,001$) greater than C group. Treatment group had body weight (BW) improvement $0,71 \pm 0,79$ kg while C group had BW decline $0,85 \pm 1,06$ kg. The decline of T group ($7,13 \pm 1,43$ mg/L) serum CRP level differ significantly ($p=0,005$) than C group ($5,20 \pm 1,58$ mg/L) The rise of T group plasma BG level ($26,00 \pm 29,67$ mg/dL) was tend to greater than C group ($10,00 \pm 24,40$ mg/dL), consistent to the rise of energy intake which was higher than C group. The serum CRP level had low ($r=0,266$) positive correlation and not significant ($p=0,358$) to plasma BG level.

Conclusion. Provision of seven day adequate nutrition therapy could accelerate serum CRP level decline in RC post surgery patients.

Key words. RC post surgery, C- reactive protein, blood glucose.

INTRODUCTION

Colorectal carcinoma is second to carcinoma of the lung as a cause of carcinoma death around the world.¹ Colorectal carcinoma surgery was the most case which found in Surgery Division of Ciptomangunkusumo Hospital in 2007, where 46% was caused by rectal cancer (RC). Low-anterior resection (LAR) and abdominoperineal resection (APR) procedure was most procedures for RC.² Rectal cancer surgery, like any injury to the body elicits a series of reactions including release of stress hormones, biochemical mediators, and derangement of nutrients metabolism.³ Secretion of biochemical mediators like cytokines stimulate increase of acute phase protein (APP). C- reactive protein (CRP) is a APP which has highest rise,⁴ so often called as a true PFA and marker of inflammation.⁵

Postoperative nutrition support is the provision of nutrients and any necessary adjunctive therapeutic agents to postoperative patients orally and/or enterally by administration into the stomach or intestine and/or by intravenous infusion (parenterally) for the purpose of improving or maintaining a patient's nutrition status.⁶ Postoperative metabolic stress leads to nutrients metabolism dysregulation^{7,8} which is marked by increase of plasma blood glucose (BG) level. Integration of adequate nutrition support into the overall management of the patient is important.⁹ Adequate nutrition support could maintain nutritional status, prevent acute protein malnutrition, modulate the immune response, and promote vital gut function.¹⁰ Indirectly, adequate nutrition support could suppress inflammation and promote postoperative healing process. Nutrition support is adequate if could reach 60% total energy expenditure (TEE).⁹ The present study is aimed to test the hypothesis that the adequate nutrition therapy would improve serum CRP level and plasma BG level changes in selected groups of post rectal surgery at the first and seventh day of treatment.

MATERIALS AND METHODS

Study design

We conducted a prospective, randomized, non-blinded, single-center trial with the approval of the institutional ethics committee.

Patient population

Twenty consecutive patients admitted to the third class post- surgery ward at the Ciptomangunkusumo Hospital were enrolled from April- Agustus 2009.

Randomization

Based on exclusion and inclusion criterias, there were 24 subjects that eligible and then randomized to be treatment (T) and control (C) group. Randomization was using a random list with a four- block allocation.

Intervention

Intervention was adequate nutrition therapy for 7 days starting exactly at admission.

Outcome variables

The primary outcome variable was a change in inflammation level. Changes in inflammation level monitored by serum CRP level was considered as a true APP. The secondary outcome variable was a change in metabolic stress level, which monitored by plasma BG level.

Laboratory determinations

Serum CRP and plasma BG level were determined at D1 and D7 observation using immunoturbidimetry for serum CRP level and spectrofotometry for plasma BG level.

Nutritional support

Adequate nutrition support was initiated on a clinical basis. Intervention consisted of nutrition assessment, nutrition planning, supplementation of high energy and protein formulas or solutions if necessary, and diet modification due to subjects condition. The energy target was calculated as 1,3 times the predicted resting energy from the Harris- Benedict equation. Enteral nutrition (EN) was considered first, and parenteral nutrition (PN) was used only when EN was contraindicated. The cumulated energy balance was calculated at D7 by food record 7x 24 hours to analyze energy and protein intake.

Statistical analysis

Our study was done in a central hospital. The sample size was determined 14 mg/L based on our pilot study, which has a significant impact on outcome. We realized a power analysis using an alpha level of 0,05; a power of 0,8; and a drop out number of 20%. These numbers resulted in a sample size of 24.

Data are presented as mean \pm standard deviation or as median and range when specified. Demographic data, energy balance, and baseline variables were analyzed by independent- samples T test as they were normally distributed and Mann- Whitney test as they were not normally distributed. The correlation of inflammation level to metabolic stress level was analyzed by Pearson correlation test as they were normally distributed. Significance was considered at a P value of less than 0,05; trends were considered up to a P value of less than 0,25. The statistical package was SPSS version 11.5. Energy and protein intake were analyzed by Nutrisurvey 2007.

RESULTS

Altogether, 24 subjects completed the trial and nobody have adverse event. The groups were comparable for baseline and surgical characteristics (Table 1). Majority of subjects had adenocarcinoma as the type of RC histopathologic. Fifteen (62,5%) subjects were treated by LAR and nine (37,5%) subjects by APR. Subjects of LAR and APR were comparable, except for loss of blood characteristic. Generally, energy and protein intake of LAR and APR subjects were not statistically differ. The body weight change, then serum CRP level and plasma BG level decline of LAR subjects were tend to higher than APR subjects (Data not shown). Subjects of LAR and APR were spread in T and C group.

Mean of T group total and energy intake, then total energy intake (TEI) to total energy expenditure (TEE) ratio significantly greater than C group. Treatment group TEI/ TEE ratio was $82,86 \pm 9,91\%$ and C group was $55,75 \pm 9,48\%$ (Table 2). Due to ESPEN criteria in 2006,⁹ T group TEI was adequate. Treatment group energy intake was 25,9 kcal/day and it was also adequate.^{10,11} Treatment group energy intake was dominated by enteral nutrition, differ significantly ($p < 0,0001$) than C group. Enteral energy intake (EEI) to TEE ratio of T group was $61,71 \pm 7,83\%$ and C group was $33,78 \pm 8,08\%$.

Table 1. Baseline characteristics of subjects

Indicator	Groups	Treatment (n= 12)	Control (n= 12)	P value
Age (ycars)		42,31 \pm 11,75	42,64 \pm 9,54	0,941*
Sex				
Man		8 (61,5 %)	5 (38,5 %)	0,453*
Woman		5 (45,5 %)	6 (54,5 %)	
Procedure of operation				
LAR		7 (46,7 %)	8 (53,3 %)	0,363*
APR		5 (33,3 %)	3 (66,7 %)	
BMI (kg/m ²)		19,99 \pm 2,37	20,42 \pm 2,11	0,645*
Length of operation (hours)		4,35 \pm 1,22	4,58 \pm 2,01	0,741*
Loss of blood (mL)		500 (300- 2000)	500 (200- 1500)	0,515**
ASA score		2 (2- 3)	2 (1- 3)	0,752**
Total energy expenditure (kcal)		1571,43 \pm 228,87	1607,14 \pm 176,61	0,616*
Protein requirement (g)		69,86 \pm 14,07	72,09 \pm 12,04	0,635*

*independent- samples Ttest, ** Mann- Whitney test

Table 2. Energy and protein intake of subjects

Intake	Treatment (n= 12)	Control (n= 12)	P value
Energy			
• Intake (kcal)	1211,23 \pm 161,95	831,93 \pm 129,58	0,000*
• Ratio of intake/ TEE (%)	82,86 \pm 9,91	55,75 \pm 9,48	0,000*
• Enteral energy intake (kcal)	907,13 \pm 182,30	507,60 \pm 139,86	0,000*
• Percentage of enteral energy intake/ TEE (%)	61,71 \pm 7,83	33,78 \pm 8,08	0,000*
Protein			
• Intake (g)	61,37 \pm 12,23	41,00 \pm 8,59	0,000*
• Percentage of intake/ protein requirement (%)	82,28 \pm 9,53	55,26 \pm 8,50	0,000*
• Enteral protein intake (g)	47,42 \pm 15,36	23,23 \pm 9,07	0,000*
• Ratio of protein enteral intake/ protein requirement (%)	64,02 \pm 15,73	31,82 \pm 12,92	0,000*

*paired- samples Ttest, $p < 0,0001$

Mean of T group protein intake, total protein intake (TPI) to protein requirement (PR) ratio, and enteral protein intake (EPI) to PR ratio significantly greater than C group. Consistent to energy intake, T group protein intake was

Universitas Indonesia

dominated by enteral protein intake (EPI). Treatment group EPI significantly greater than C group. Treatment group protein intake was 1,26 g/kgBW/day (<1,5 g/kgBW/day) so not adequate.¹²

Body weight (BW) of T group was increase $0,71 \pm 0,79$ kg while BW of C group was decrease $0,85 \pm 1,06$ kg (Table 3). The groups serum CRP level was high in D1 and fall to medium level at D7. Treatment group serum CRP level decline was significantly ($p= 0,005$) higher than C group. The plasma BG level of both groups were normoglycemia in D1 and it increased at seventh day. The rise of T group plasma BG level was not significantly differ than C group. The serum CRP level tend ($p= 0,081$) to had low ($r= 0,363$) positive correlation to plasma BG level (Table 4). There were significant moderate positive correlations (Data not shown) between serum CRP level with energy intake ($r= 0,572$; $p= 0,003$) and protein intake ($r= 0,715$; $p= 0,000$).

Table 3. Characteristics of body weight, serum CRP level, and plasma BG level

Variable	Treatment (n=12)	Control (n=12)	P value
Body weight (kg)			
Day 1	$48,74 \pm 7,40$	$49,77 \pm 7,57$	0,730*
Day 7	$49,45 \pm 7,57$	$48,91 \pm 7,37$	0,862*
Change	$0,71 \pm 0,79$	$-0,85 \pm 1,06$	0,000#**
P value	0,007**	0,021**	
Serum CRP level (mg/L)			
Day 1	$10,93 \pm 0,77$	$11,27 \pm 0,91$	0,320*
Day 7	$3,80 \pm 1,20$	$6,07 \pm 2,03$	0,003*
Change	$7,13 \pm 1,43$	$5,20 \pm 1,58$	0,005*
P value	0,000#**	0,000#**	
Plasma BG level (mg/dL)			
Day 1	$103,15 \pm 17,26$	$99,36 \pm 19,62$	0,620*
Day 7	$129,23 \pm 20,60$	$113,00 \pm 25,11$	0,096*
Change	$26,00 \pm 29,67$	$10,00 \pm 24,40$	0,168*
P value	0,008**	0,202**	

*independent- sample T test, **paired- sample T test, $p < 0,0001$

Table 4. Correlation of serum CRP level with plasma BG level

Variable	Treatment (n=12)	Control (n=12)	Correlation (r)	P value
Change of serum CRP level (mg/L)	$7,13 \pm 1,43$	$5,20 \pm 1,58$	0,266*	0,358
Change of plasma BG level (mg/dL)	$26,00 \pm 29,67$	$10,00 \pm 24,40$		

*Pearson correlation test

DISCUSSION

The main result of the present trial is that adequate nutrition therapy provided for 7 days to post RC surgery subjects significantly decrease inflammation level. The intervention was associated with a significant increase of nutrition intake, reflected by higher energy and protein intake in T group. Significant improvement of BW was

Universitas Indonesia

observed in T group and it was associated with energy and protein intake. There was no impact on metabolic stress level, subjects metabolic stress level were low and the rise of plasma BG level was associated with energy and protein intake.

The improvement of T group BW might be associated with energy and protein intake which were significantly greater than C group. Time of treatment was only seven day, so improvement of T group BW might be result of fat mass (FM) and total body water (TBM) improvement.¹³ Basse et al¹⁴ and Henriksen et al¹⁵ said that lean body mass (LBM) could increase in 7- 8 days by Heidelberg concept or fast-track surgery. Heidelberg concept is a concept of colon resection which combined preoperative education to subjects, using minimally invasive procedure of operative and anesthesia, adequate nutrition therapy, and early mobilization.¹⁶

Treatment group serum CRP level decline differ significantly by C group. Treatment group protein intake was not adequate yet, but ratio of non- protein caloric to nitrogen reached 98: 1. This reached ratio was near to 80: 1, the recommendation ratio of non- protein caloric to nitrogen in postoperative subjects.¹⁰ This result showed that a little of protein still used as a energy source, and its function to depress inflammation was near to optimal. The lack of recent study was not examine preoperative protein status. Protein intake improvement in seven day might be change protein status, but it could not influent constitutive protein synthesis yet.¹³

This study was consistent to Wu et al¹⁷ study that gave adequate nutrition therapy with immunonutrition supplementation. The serum CRP level decline of this study was greater than Wu et al.¹⁷ It might be caused by the level of subjects metabolic stress was low. This recent study showed that adequate nutrition therapy could decrease serum CRP level without immunonutrition supplementation specifically. Helminen et al¹⁸ conclude that adequate nutrition therapy could decrease serum CRP level, too. Their result was greater than results of Wu et al¹⁷ and our study, might be caused by subjects energy intake was greater than both of study.

Berger et al¹⁹ said that serum CRP level decline of adequate nutrition therapy group was significantly greater than control group. The intervention was adequate nutrition therapy which supplemented by antioxidant for 5 days. Antioxidant supplementation could decrease nuclear factor (NF) κ B activation.²⁰ Surgery trauma increases production of oxidant molecules, results a rise of oxidative stress. Oxidative stress will improve NF κ B activation which stimulate cytokine and CRP productions.^{7,8,21,22,23} Antioxidants prevent activation of NF κ B so cytokine and CRP productions were could depressed. Animal data showed that antioxidants supplementation could modulate imun system and decrease inflammation symptoms.²⁰

The plasma BG level of groups were increased at seventh day. This increase might not be caused by metabolic stress improvement, but be caused by subjects intake improvement. Measurement of plasma BG level in D1 was at 12- 48 hours postoperative, where majority of subjects intake was minimal. Subject energy intake in D1 was 639,5 kcal and in D7 was 1211,2 kcal. Treatment group plasma BG level tend to greater than C group, associated to T group energy intake improvement which significantly greater than C group.

Control group parenteral nutrition intake tend to higher, but plasma BG level of C group tend to lower than T group. It showed that parenteral nutrition not always associated with plasma BG level. Association of parenteral nutrition with improvement of plasma BG level is debatable.²⁴ Meta- analysis study by Moore et al²⁵ conclude that parenteral nutrition (PN) could increase infection complications 61% greater than enteral nutrition (EN), inconsistent to Kudsk et al.²⁶ Kudsk et al²⁶ said that PN and infection complications did not cause rise of plasma BG level. In his discussion, Kudsk et al²⁶ said that the difference of these study was caused by time of plasma BG level determination and level of subject metabolic stress was low. Though that, EN was more recommended than PN because more efficient and physiologic for subjects.²⁷

The intervention could increase EN intake significantly (Table 2). We tried to optimized EN intake. Treatment group got motivation, daily intake monitoring, modified oral- enteral meal. Modification was done maximally due to subject clinical conditions and materials were served at the centre, while C group only got motivation and daily intake monitoring. Table 4 showed that T group EN intake significantly greater than C group. Diet modification for T group really noticed sense of taste and appearance of meal that had to maximized in order to increased subject EN intake. Surgery trauma resulted cytokines rise, some cytokines e.g tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin(IL)-1, and IL-6 have anorectic effect that could reduce appetite and intake of subjects.^{28,29,30,31} There were significant moderate positive correlations between serum CRP level with energy intake ($r= 0,610$; $p= 0,021$) and protein intake ($r= 0,715$; $p= 0,004$). These correlation were highest, though could not say that energy and protein intake have the most influence to serum CRP level decrease. Multivariate analysis could know influence of each other but it could not be done cause it needed 10 outcomes to analyze one independent variable, while outcome of this study was only 24.³⁵

The serum CRP level had low positive correlation and not significant to plasma BG level. The metabolic stress level of subjects were low so correlation between serum CRP level with plasma BG level were not easy to known. Berger et al¹⁹ conclude that serum CRP level tend to has positive correlation with plasma BG level, though she did not say the level of correlation. Hyperglycemia was known had pro- inflammatory effect³³ and high positive correlation with mortality in postoperative and critically ill subjects.³⁴ Hansen et al³⁵ conclude that insulin has an anti- inflammatory effect. Study of Hansen et al³⁵ which gave insulin therapy for critically ill subjects conclude that serum CRP level decline of insulin group was significantly greater than control group.

CONCLUSIONS

Study of adequate nutrition therapy influence to serum CRP and plasma BG level alterations in 24 subjects post CRC surgery resulted some conclusions which were: (1) Mean of energy intake in seven day of two groups were significantly different, (2) There were differences of significant BW alteration and serum CRP level decline, but not for plasma BG level alterations between two groups at D1 and D7 treatment so hypothesis was received, (3) There was significant low positive correlation between

Universitas Indonesia

serum CRP level alteration and plasma BG level alteration. There was significant medium positive correlation between serum CRP level decline with energy and protein intakes.

RECOMMENDATIONS

(1) Need to conduct a same research which blinded, (2) Need to arrange a same study which examine serum CRP and plasma BG level at the same time, (3) Have to get more diet modifications which notice subject conditions besides motivation and daily intake monitoring, (4) Need to conduct a continued study which arrange larger subjects, more control for surgery procedure, higher metabolic stress level; examine fluid balance, body composition, preoperative constitutive protein status, and postoperative insulin level.

REFERENCES

1. Jemal A, Murray T, Ward E. MS Cancer Statistics 2005, *CA* 55:10-30.
2. Cases of digestive surgery in Ciptomangunkusumo Hospital on January-December 2007, Department of Surgery CMH/ FMUI, 2008.
3. Visser J, Labadarios D. Metabolic and nutritional consequences of the acute phase response. *SAJCN* 2002;15(3):75-94.
4. Chang HR, Bistrrian B. The role of cytokines in the catabolic consequences of infection and injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:156-66.
5. Verma S, Szmitko PE, Yeh ETH. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation* 2004;109:1914-17.
6. National Collaborating Centre for Acute Care. *Nutrition support in adults oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition methods, evidence, and guidance*. London:2006.
7. Whatmore DN. Metabolic derangements and nutritional support. *Anesthesia and perioperative care of the combat casualty*. Chap 23: 543- 96.
8. Amaral JF, Caldwell MD, Miller TA. Metabolic response to starvation, stress, and sepsis dalam *Modern surgical care physiologic foundations and clinical applications 3rd ed*. Miller TA, editor. New York: Informa healthcare; 2006. 1-32.
9. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clinical Nutrition* 2006;25:224-44.
10. Kozar RA, McQuiggan MM, Moore FA. Surgical nutrition in *Modern surgical care physiologic foundations and clinical applications 3rd ed*. Miller TA, editor. New York: Informa healthcare; 2006. 49- 65.
11. Tawa NE, Maykel JA, Fischer JE. Metabolism in surgical patients in *Sabiston textbook of surgery 17th ed*. Townsend CM, Bcauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editor. Philadelphia:Elsevier-Saunders;2004.137-82.

12. Waxman K, Day AT, Stellin GP. Safety and efficacy of glycerol and amino acids in combination with lipid emulsion for peripheral parenteral nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:374.
13. Wilmore DW. Catabolic illness: strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1991;325:695-702.
14. Basse L, Raskov H, Jakobsen DH, Sonne E, Billesbelle E, Hendel HW et al. Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg* 2002;89:446-53.
15. Henriksen MG, Hansen HV, Hessov I. Early oral nutrition after elective colorectal surgery: influence of balanced analgesia and enforced mobilization. *Nutrition* 2002;18:266-9.
16. Heald RJ, Daniels I. Rectal cancer management dalam *Rectal cancer treatment*. Buchler MW, Heald RJ, Ulrich B, Weitz J, editor. Berlin: Springer-Verlag; 2005. 75-80.
17. Wu GH, Zhang YW, Wu ZH. Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune- enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroentero* 2001;7(3):357- 62.
18. Helminen H, Raitanen M, Kellosalo J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scandinavian Journal of Surgery* 2007;96:46-50.
19. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revelly JP, Pinget C, Baines M, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Critical Care* 2008;12:1-13.
20. Molnar JA. Overview of nutrition and wound healing in *Nutrition and wound healing*. New York:2007.1-14.
21. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. Mediators of inflammation and injury in *Surgery: scientific basis and evidence- based practice*. Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, editor. New York: Springer-Verlag; 2001.69-94.
22. Fong Y, Lowry SF. Cytokines and the cellular response to injury and infection in *ACS surgery: principles and practice*. Wilmore DW, editor. New York: Wed MD; 2001.1603-22.
23. Del Rey A, Besedovsky HO. Metabolic and neuroendocrine effects of pro-inflammatory cytokines. *Eyr J Clin Invest* 1992;22:10.
24. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically patients. *Pharmacotherapy* 2005;25(7):963-76.
25. Moore FA, Moore EE, Jones TN. TEN versus TPN following major abdominal trauma reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989;29:916-23.

26. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC. Enteral versus parenteral feeding. *Ann Surg* 1992;215:503-13.
27. National Collaborating Centre for Acute Care. Oral nutrition support in hospital and the community in *Nutrition support in adults oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition methods, evidence, and guidance*. London:2006.
28. Fong YM, Moldawer LL, Marano MA. Cachectin/ TNF α or IL-1 induces cachexia with redistribution of body proteins. *Am J Physiol* 1989;256:R659.
29. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR. Cachectin/ tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988;167:1211.
30. Moldawer LL, Anderson C, Gelin J. Regulation of food intake and hepatic protein synthesis by recombinant- derived cytokines. *Am J Physiol* 1988;254:G450.
31. Oliff A, DeFeo- Jones D, Boyer M. Tumor secreting human TNF/ cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 1987;50:555.
32. Fletcher RW, Fletcher SW. Treatment dalam *Clinical epidemiology: the essentials 4th ed*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1996.125-46.
33. Kwoun MO, LingPR, LydonE, ImrichA. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;2:91-5.
34. Walker CB, Bruce DM, Heys SD: Minimal modulation of lymphocyte and natural killer cell subsets following minimal access surgery. *Am J Surg* 1999;177:48-54.
35. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose- binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1082-8.



UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6 Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236 Fax. : 31930372, 3157288 e-mail : office@fk.ui.ac.id

NOMOR : 104 IPT02.FK/ETIK/2008

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL -- CLEARANCE

Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

The Committee of The Medical research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled:

"Pengaruh Peningkatan Layanan Gizi Terhadap Asupan Gizi, dan Status Gizi Pasien Radioterapi, Luka Bakar dan Bedah Digestif Serta Kaitannya dengan Lama Perawatan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Tahun 2008".

Nama Peneliti Utama : Dr. Sri Sukmaniah, MS, SPGK
Name of the principal investigator

Nama Institusi : Ilmu Gizi FKUI/RSCM

dan telah menyetujui protocol tersebut di atas.
and approved the above mentioned proposal.

Jakarta, 31 Maret 2008



Chairman
Ketua

Prof. Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K)

-Peneliti wajib menjaga kerahasiaan & identitas subyek penelitian.



UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6 Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

Nomor : 284/PT02.FK/43/N/2009

Lampiran:

03 Agustus 2009

Perihal Permohonan persetujuan atas perubahan/penambahan atas protokol penelitian

Kepada Yth
dr. Sri Sukmaniah, MSc, SpGK
Departemen Ilmu Gizi
FKUI/RSCM
Jakarta.

Dengan hormat,

Sehubungan dengan surat Saudara tertanggal 30 Juli 2009 Nomor. 816/PT02.FK.23/N/2009 tentang perubahan/penambahan atas protokol penelitian: "Pengaruh Peningkatan Layanan Gizi Terhadap Asupan Gizi, dan Status Gizi Pasien Radioterapi, Luka Bakar dan Bedah Digestif Serta Kaitannya dengan Lama Perawatan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Tahun 2009", maka setelah mempelajarinya. Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran UI dengan ini memberi persetujuan Amandemen tersebut.

Atas perhatian Saudara diucapkan terima kasih.



Komisi Etik Penelitian

RS. Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K)

Universitas Indonesia

LAMPIRAN 2.

Formulir A1

Lembar Informasi Penelitian

Yth. Bapak/Ibu/Saudara/i

Dengan ini kami jelaskan bahwa malnutrisi atau kurang gizi pada pasien yang dirawat di rumah sakit (RS) masih menjadi masalah yang dapat disebabkan karena tidak bisa makan, akibat dari perjalanan penyakit ataupun pengobatan yang diberikan. Kurang gizi akan memberikan dampak buruk, yaitu perawatan di rumah sakit yang lebih lama sehingga membutuhkan biaya perawatan lebih besar dan meningkatkan angka kesakitan dan kematian lebih tinggi. Untuk itu kami akan mengadakan penelitian pada Bapak/ibu/Saudara/i mengenai upaya meningkatkan status kesehatan dan status gizi Bapak/ibu/Saudara/i selama dalam perawatan. Apabila Bapak/Ibu/Saudara/i bersedia mengikuti penelitian ini, maka pada Bapak/Ibu/Saudara/i akan dilakukan:

- diambil darahnya sebanyak 2 cc atau ½ sendok teh pada saat awal masuk rawat inap setelah pembedahan.
- diberi konseling atau makanan untuk dukungan nutrisi selama perawatan
- diperiksa kesehatannya selama perawatan
- diwawancarai mengenai kebiasaan makannya dan keluhan kesehatannya selama perawatan
- diukur berat badan dan tinggi badan selama perawatan

Akibat pengambilan darah mungkin Bapak/Ibu/Saudara/i akan merasakan sedikit ketidaknyamanan, namun hal ini dapat diatasi dengan pengambilan darah yang dilakukan oleh tenaga yang sudah ahli dan terlatih.

Keikutsertaan Bapak/Ibu/Saudara/i dalam penelitian ini bersifat sukarela dan Bapak/Ibu/Saudara/i dapat menolak atau mengundurkan diri selama penelitian berlangsung. Keuntungan bagi Bapak/Ibu/Saudara/i apabila ikut serta dalam penelitian ini adalah dapat mengetahui keadaan kesehatan dan gizi Bapak/Ibu/Saudara/i. Penelitian ini juga diharapkan dapat mendukung proses penyembuhan penyakit Bapak/Ibu/Saudara/i. Semua data pada penelitian ini bersifat rahasia.

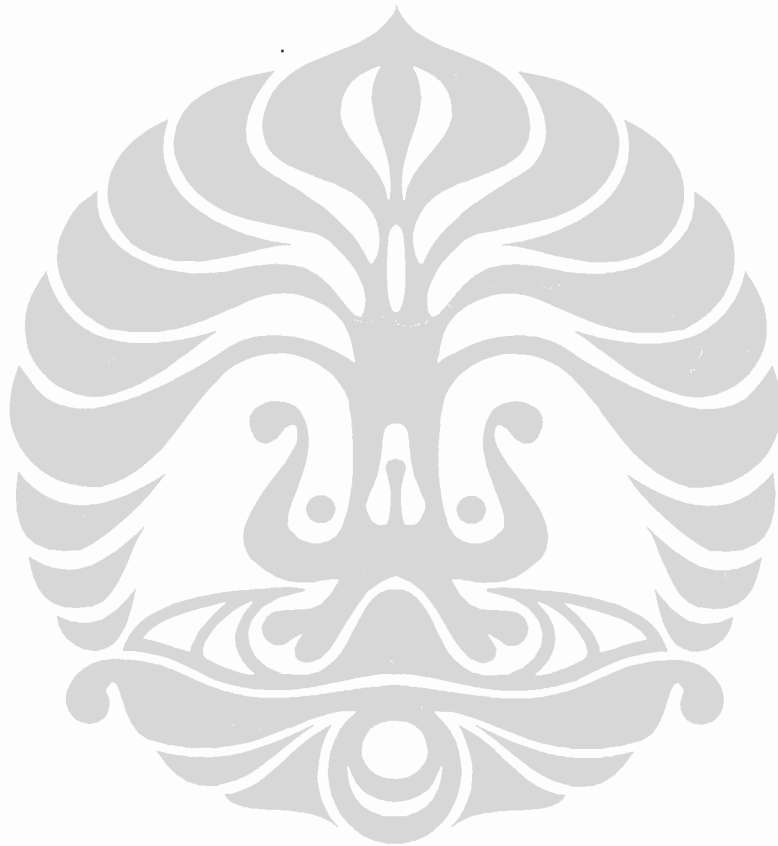
Apabila Bapak/Ibu/Saudara/i bersedia ikut dalam penelitian ini, maka kami akan memohon kesediaannya untuk dapat menandatangani surat persetujuan bahwa Bapak/Ibu/Saudara/i menjadi peserta penelitian:

**PERAN TERAPI GIZI ADEKUAT TERHADAP PERUBAHAN KADAR CRP
SERUM DAN GLUKOSA SEWAKTU PLASMA PASIEN PASCA BEDAH KANKER
REKTUM DI RSUPN DR. CIPTO MANGUNKUSUMO TAHUN 2009**

Universitas Indonesia

Hal-hal yang belum jelas dalam penelitian ini dapat ditanyakan secara langsung atau melalui telepon pada peneliti yaitu dr. Nur Aini Djunet melalui Departemen Ilmu Gizi FKUI telepon: 31930208 atau 081310020315.

Atas kesediaan Bapak/Ibu/Saudara/i, kami ucapkan terima kasih.



LAMPIRAN 3.

Formulir A2

FORMULIR PERSETUJUAN

Setelah mendengar dan membaca penjelasan mengenai tujuan dan manfaat dari dukungan terapi nutrisi ini, maka yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Pasien : _____

Ruang Rawat : _____

Usia Pasien : _____ tahun

Alamat : _____

RT: _____ RW: _____

Kelurahan: _____

No. Tlp/hp : _____

Menyatakan bahwa saya atas nama di atas bersedia,

- diambil darahnya sebanyak 2 cc atau ½ sendok teh pada saat awal masuk rawat inap setelah pembedahan
- diberi konseling atau makanan untuk dukungan nutrisi selama perawatan
- diperiksa kesehatannya selama perawatan
- diwawancarai mengenai kebiasaan makannya dan keluhan kesehatannya selama perawatan
- diukur berat badan dan tinggi badan selama perawatan

Saya mengerti bahwa jika masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapatkan jawaban dari peneliti dr. Nur Aini Djunet (telp: 31930208 atau 081310020315).

Dengan menandatangani formulir ini, saya atas nama sendiri setuju untuk mengikuti program ini.

Mengetahui
Peneliti,

(dr. Nur Aini Djunet)

Jakarta, 2009
Menyetujui
Pasien,

(.....)

Universitas Indonesia

LAMPIRAN 4.

Formulir A3

Kode Responden

--	--	--

Formulir Seleksi

	Ya	Tidak
Kriteria Penerimaan		
1. Berusia 18- 59 tahun		
2. Menjalani bedah kanker rektum dalam waktu 12- 48 jam sebelum pemeriksaan awal.		
3. Bersedia menjadi subyek penelitian		
Kriteria Penolakan		
1. Sebelum pembedahan dinyatakan menderita pankreatitis akut, diabetes mellitus, dan PKV oleh ahli bedah digestif RSUPNCM berdasarkan catatan medis pasien.		
2. Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik dinyatakan hamil untuk perempuan.		
3. Nilai IMT kurang dari 17,0 kg/ m ² dan lebih dari 22,9 kg/ m ² .		
4. Menjalani prosedur pembedahan lain, selain LAR dan APR berdasarkan catatan medis pasien.		

Kesimpulan : Terpilih / Tidak terpilih menjadi subjek penelitian

LAMPIRAN 5.

Formulir B1

Kode Responden

--	--	--

DATA SUBYEK PENELITIAN

I. Identitas Subjek Penelitian

1. Nama :

2. Tgl lahir / Usia

--	--	--	--	--	--

 :

3. Jenis Kelamin : (1) laki-laki (2) perempuan

4. Alamat : Jln.

RT..... RW..... Kelurahan

Kecamatan

Telepon: Rumah HP

II. Data Kesehatan

Masalah kesehatan yang dirasakan :

Pemeriksaan	Hari kesatu	Hari ketujuh
Keadaan Umum:		
Keluhan Lain :		

Laboratorium :

Pemeriksaan	Hari kesatu	Hari ketujuh
CRP serum (mg/ L)		
Glukosa sewaktu plasma (mg/ dL)		

Antropometri :

Pemeriksaan	Hari kesatu	Hari ketujuh
Berat badan (kg)		

Universitas Indonesia

LAMPIRAN 6.

Formulir B2

Kode Responden

--	--	--

Catatan Asupan Nutrisi

Nama :

Alamat :

Hari/tanggal :

NUTRISI ENTERAL			
Jenis	Waktu (jam)	Nama atau merk makanan dan minuman	URT
Makan pagi			
Snack pagi			
Makan siang			
Snack siang			
Makan malam			
Snack malam			
NUTRISI PARENTERAL			
Nama atau merk nutrisi		Jumlah (ml/ 24 jam)	
TOTAL ASUPAN			
Asupan		Jumlah	
Energi (Kkal)			
Protein (Gram)			

Universitas Indonesia

LAMPIRAN 7.

Formulir C

Prosedur Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dilakukan dengan menggunakan alat otomatis. Semua bahan pemeriksaan dari darah disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk mendapatkan serum. Selanjutnya serum dimasukkan ke dalam tabung reaksi dari alat pemeriksaan yang telah dilengkapi dengan berbagai reagen untuk pemeriksaan kadar CRP dan glukosa sewaktu plasma. Hasilnya secara otomatis dapat diketahui dalam beberapa menit pada layar komputer.

Pemeriksaan CRP Serum

Metode : immunoturbidimetri

Prinsip : CRP meningkatkan kemampuan agregasi suspensi partikel reagen lateks yang disensitisasi oleh anti-CRP. Proses agregasi ini menyebabkan peningkatan ukuran partikel lateks sehingga lebih mudah diabsorpsi dan diamati sistem alat.

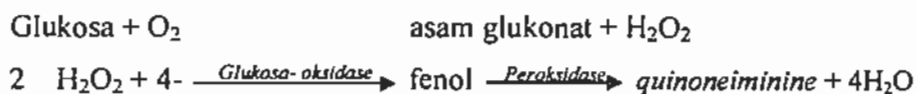
Reagen :

1. Buffer dengan komposisi buffer natrium atau kalium fosfat, pH 6,5.
2. Reagen lateks adalah suspensi partikel lateks dan *rabbit* anti- human CRP.

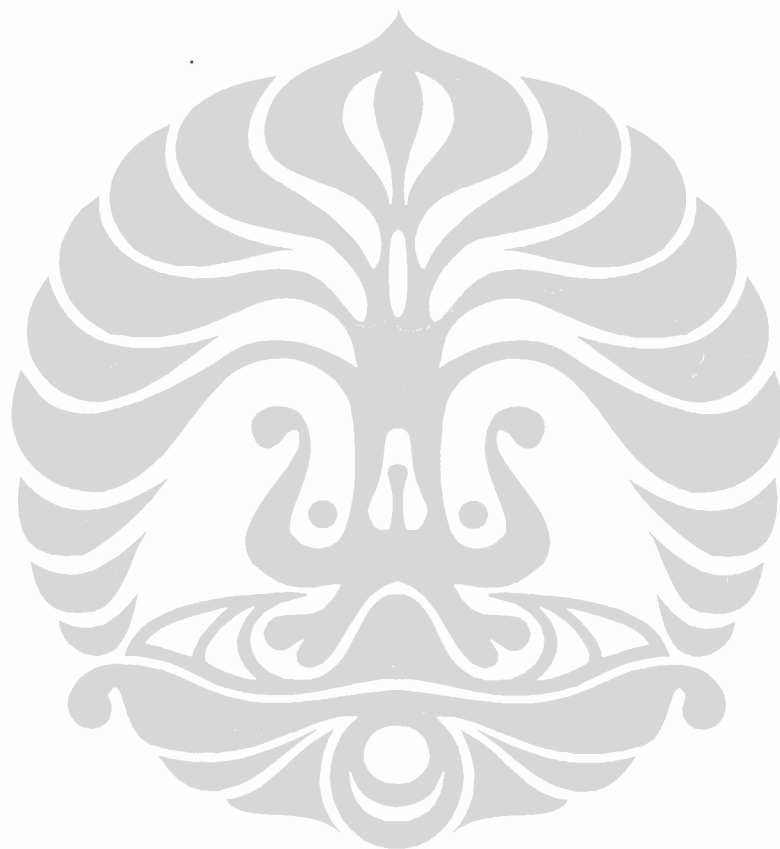
Pemeriksaan Glukosa Sewaktu Plasma

Metode : spektrofotometri tepatnya uji fotometrik enzimatis *glucose oxidase-peroxidase 4- aminoantipyrine* (GOD- PAP).

Prinsip : glukosa dioksidasi oleh enzim glukosa oksidase menjadi asam glukonat dan hidrogen peroksida. Selanjutnya enzim peroksidase mengkatalisis hidrogen peroksida, 4- aminoantipirin, dan fenol menjadi *quinoneimine*. *Quinoneimine* adalah indikator kolorimetri yang dibaca pada panjang gelombang 456 nm. Glukosa mengalami rangkaian reaksi sebagai berikut :



Reagen : buffer dengan komposisi buffer fosfat 250 mmol/L dan fenol 5 mmol/L.
Reagen enzim dengan komposisi 4-aminoantipirin 0,5 mmol/L, glukosa oksidase \geq 10 kU/ L, dan peroksidase \geq 1 kU/ L.



LAMPIRAN 8.

CARA RANDOMISASI BLOK PENELITIAN

Kelompok perlakuan : P
 Kelompok kontrol : K
 Besar blok : 4

Jumlah kemungkinan kombinasi

$$\frac{4!}{4/2! \ 4/2!} = \frac{4 \times 3 \times 2 \times 1}{2 \times 1 \ 2 \times 1} = 6$$

00 – 16 PPKK
 17 – 33 KKPP
 34 – 50 PKPK
 51 – 67 KPKP
 68 – 84 PPKP
 85 – 99 KPPK

Dengan mata tertutup tunjuk satu titik pada tabel angka random. Kemudian ditetapkan dua digit nomor yang berdekatan dengan titik tersebut sebagai nomor pertama.

14 : PPKK
 51 : KPKP
 01 : PPKK
 58 : KPKP
 34 : PKPK
 06 : PPKK

No. 1. P	No. 5. K	No. 9. P	No. 13. K	No. 17. P	No.21.P
2. P	6. P	10. P	14. P	18. K	22.P
3. K	7. K	11. K	15. K	19. P	23.K
4. K	8. P	12. K	16. P	20. K	24.K

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Nur Aini Djunet
Tempat/ tanggal lahir : Jakarta, 23 September 1981
Agama : Islam
Status perkawinan : belum menikah

Riwayat pendidikan :

- Lulus Fakultas Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta tahun 2006

Riwayat pekerjaan :

- 2006- 2008 : dokter jaga di RB Amal Kita
- 2007- 2009 : dokter jaga di Klinik Garuda Sentra Medika
- 2009- : dokter jaga di Klinik Cahaya

Organisasi :

- Anggota Ikatan Dokter Indonesia
- Anggota Muda Perhimpunan Dokter Gizi Medik Indonesia