

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Cedera otak traumatis (TBI) atau biasa dikenal dengan cedera otak adalah kondisi kompleks yang mempengaruhi bukan hanya pada otak, tetapi juga fungsi sistem tubuh lainnya dengan banyak presentasi (Meija Mantilla & Arboleda, 2014). Jatuh dan kecelakaan motor (trauma) adalah penyebab umum dari cedera otak (Roebuck-Spencer & Cernich, 2014).

Umumnya keparahan dari cedera ditentukan dari skor GCS (*Glasgow Coma Scale*). Individu dengan cedera otak berat (COB) dikategorikan menurut GCS memiliki nilai kurang dari 8 (Roebuck-Spencer & Cernich, 2014). COB yang terjadi oleh karena trauma adalah penyebab utama kecacatan dan kematian dalam kecelakaan trauma. COB banyak dihubungkan dengan tingginya morbiditas dan mortalitas (Liao et al., 2009).

McClain et al, melaporkan perubahan sifat permeabilitas endotel karena disfungsi endotel yang disebabkan oleh elevasi sitokin yang mengikuti saat keadaan akut seperti *interleukin-1* (IL-1), *tumor necrosis farctor* (TNF-a) dan *interleukin-6* (IL-6) mengakibatkan terjadinya hipoalbuminemia pada cedera otak berat. Peningkatan serum IL-1 dapat menyebabkan stimulasi pada HPA axis, respon fase akut, dan demam. Pada individu dengan dengan keadaan stres atau trauma, menunjukkan terjadinya kenaikan *resting heart rate*, pelebaran tekanan nadi, peningkatan waktu ventilasi, hiperkatabolisme, keseimbangan negatif potasium, peningkatan produksi glukosa endogen, insulin resisten, retensi natrium, leukositosis, dan keseimbangan negatif nitrogen. Selain itu

terdapat banyak respon metabolik IL-1 pada protein, karbohidrat dan metabolisme lemak serupa dengan yang terjadi pada peningkatan TNF (Ott et al, 1994; Nicholson, Wolmarans, & Park, 2000; Dhandapani et al., 2009; Dhandapani et al., 2010).

Sintesis albumin kemungkinan berubah pada pasien dengan penyakit kritis, pada respon fase akut untuk trauma dan inflamasi, terjadi kenaikan angka transkripsi gen untuk fase akut positif protein seperti *C-reactive protein* (CRP), dan penurunan angka sintesis albumin. Mekanisme lainnya dinyatakan termasuk hemodilusi, penurunan sintesis dan juga peningkatan katabolisme protein juga mengarah pada terjadinya hipoalbuminemia (Dhandapani et al., 2009; Dhandapani et al., 2010)

Hipoalbuminemia merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien cedera otak berat. Young et al mencatat, setidaknya hipoalbuminemia bertahan tiga minggu setelah terjadi cedera otak. Hal ini mungkin disebabkan oleh peningkatan permeabilitas vaskular (Hayashi, 2004).

Pasien dengan cedera otak berat mengalami hipermetabolik atau hiperkatabolik dan seringkali mengalami penurunan konsentrasi serum albumin pada saat masuk ke rumah sakit. Jumlah serum protein, terutama albumin telah digunakan sebagai indikator malnutrisi kalori protein, kecukupan gizi, keparahan cedera, dan sebagai indikator prognostik pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit (McClain et al., 1988).

Pasien cedera otak berat yang mengalami hipoalbuminemia dikategorikan menjadi tiga yaitu pasien dengan hipoalbuminemia ringan dengan serum albumin sebesar 2.8-3.5 g/dL , sedang dengan serum albumin sebesar 2.1-2.7 g/dL , dan hipoalbuminemia berat dengan serum albumin <2.1 g/dL , dimana serum albumin normal manusia yaitu sebesar 3.5-5 g/dL (McClain et al., 1988; Dhandapani et al., 2009).

Hipoalbuminemia dimana serum albumin kurang dari 2.5 g/dl menghasilkan banyak kondisi nonpsikologis. Kecenderungan terjadi infeksi dengan hilangnya aktivitas imun, edema otak progresif akibat disfungsi sawar otak, sulitnya masuknya nutrisi enteral karena edema mukosa usus, ketidakstabilan fungsi antibiotik (ikatan albumin) dan kesulitan untuk mengontrol radikal bebas ekstraselular adalah aspek klinis utama dari hipoalbuminemia berat. Oleh karena itu, manajemen hipoalbuminemia menurut *Lund Concept* perlu dipertahankan sebesar 3,5-4,0 g/dl) (Hayashi, 2004; Grande & Juul, 2012).

Pedoman Penggunaan albumin di RSUD Dr. Soetomo, tahun 2003 mengatakan bahwa hipoalbuminemia kurang dari 3,0 g/dL yang terjadi bersama trauma kepala dengan edema otak dan atau peningkatan intrakranial, atau hipoalbuminemia kurang dari 2,0 g/dL, pada keduanya diberikan albumin 20% atau 25%.

Albumin merupakan protein yang memiliki jumlah paling banyak dalam plasma manusia dan merupakan penyusun 60% protein plasma manusia, merupakan marker *visceral* biokimia dan satu dari reaktan negatif dari fase akut yang dilaporkan turun sebagai respon komponen metabolik dari cedera atau infeksi (MRII) bergantung pada kondisi nutrisi. (Dhandapani et al., 2009; Dhandapani et al., 2010).

Berbagai penelitian menyatakan serum albumin menjadi indikator prognosis yang penting pada pasien dengan penyakit kritis. McClain menunjukkan bahwa hipoalbuminemia diasosiasikan dengan hasil yang tidak diinginkan setelah terjadinya cedera otak (Dhandapani et al., 2009; Dhandapani et al., 2010).

Protokol yang direkomendasikan mengarah pada penanganan medis darurat, terutama untuk pasien dengan cedera otak berat. Pasien dengan cedera otak berat diarahkan untuk segera dilakukan *CT-scan*,

perawatan bedah saraf sesegera mungkin, monitoring pada tekanan intrakranial (ICP), dan mengatasi hipertensi intrakranial, serta edema (Sollid, 2012).

Peningkatan tekanan intrakranial (ICP) sering terjadi pada pasien cedera otak berat. Meskipun kemampuan untuk menormalkan ICP tidak menjamin pemulihan yang baik, manajemen ICP telah terbukti secara signifikan menurunkan angka kematian (Klebanoff et al., 1989).

Hal ini berhubungan dengan tekanan onkotik plasma. Hal yang rasional dilakukan untuk meningkatkan tekanan onkotik plasma sehingga menarik cairan ekstrasvaskuler dari jaringan otak yang mengalami edema ke ruang intravaskular sehingga membuat kelebihan cairan ini untuk di diuresis. Albumin merupakan salah satu terapi untuk mempertahankan tekanan intrakranial (Klebanoff et al., 1989).

Albumin juga merupakan molekul yang fleksibel, dan dapat berikatan dengan komponen lain. Ikatan paling kuat dengan anion organik hidrofobik ukuran menengah termasuk asam lemak rantai panjang, bilirubin dan hemaitin. Albumin memiliki muatan negative yang kuat, tapi terdapat sedikit hubungan antara muatan dari komponen dan derajat ikatan dengan albumin. Obat asam cenderung mengikat protein plasma lain seperti  *$\alpha$  1-acid glycoprotein*, sedangkan obat basa lebih mengikat pada albumin. Kecuali jika obat dapat mengikat keduanya (Nicholson, Wolmarans, & Park, 2000).

Ikatan obat memiliki efek kuat pada pengiriman obat yang terikat menuju jaringan target dan metabolisme serta eliminasi obat. Konsentrasi serum bebas merupakan faktor utama pada proses ini. Ikatan obat yang banyak menghasilkan kecilnya presentase konsentrasi serum obat bebas. Faktor lain yang juga penting pada interaksi obat dengan albumin, dan variasi respon individu termasuk usia, temperatur, pH dan

kekuatan ion, dapat mempengaruhi jumlah target ikatan, dan kompetisi antara obat pada target ikatan ((Nicholson, Wolmarans, & Park, 2000).

Albumin juga dapat mengikat substansi yang berbeda dan bertanggungjawab terhadap transportasi beberapa hormon. Contohnya, transport asam lemak rantai panjang, bilirubin tidak terkonjugasi, logam, dan ion. Selain itu, Ikatan obat-albumin memainkan peran yang sangat penting terhadap farmakokinetik dan distribusi beberapa obat, memiliki efek terhadap *half-life*, kadar obat dalam darah, dan molekul bebas obat (Gatta, 2012).

Fungsi albumin yang lain ialah sebagai *buffer* plasma, menjaga pH fisiologis, mencegah fotodegradasi dari asam folat, albumin juga memiliki khasiat antioksidan, mengikat radikal bebas yang berdampak pada patogenesis proses inflamasi. Albumin juga merupakan cadangan (*signifincant reservoir*) untuk memberi sinyal pada molekul dan *Nitrit Oxide* (NO), memiliki efek koagulasi darah dengan menggunakan aksi *heparin-like* dan menghambat agregasi platelet (Gatta, 2012) .

Tujuan utama dari perawatan kesehatan pasien COB adalah untuk mengurangi kematian dan morbiditas dan untuk memelihara atau meningkatkan kapasitas fungsional dan kualitas hidup (Sollid, 2012).

Penggunaan albumin masih dilakukan untuk pasien dengan kondisi cedera otak berat untuk terapi hypoalbuminemia. Karena keterbatasan dari ketersediaan dan biaya yang tinggi, sehingga penting penggunaan albumin dibatasi dan untuk indikasi yang benar-benar diperlukan (Boldt, 2010).

Dijelaskan di Pedoman Penggunaan Albumin di RSUD Dr. Soetomo tahun 2003, albumin juga mempunyai efek samping pada penggunaannya, seperti , bahwa pada beberapa kasus kardiovaskuler albumin menyebabkan depresi miokardial, dan hipotensi. Pemberian

albumin intravena yang cepat juga harus dimonitor terjadinya hipervolemia dari tanda klinisnya (udema paru, gagal jantung), terutama pada pasien yang volume sirkulasinya normal atau meningkat. Pada pasien dialisis dan bayi prematur albumin dapat menyebabkan akumulasi dan keracunan Aluminium. Pada ginjal, pemberian albumin pada renjatan hipovolemik menyebabkan retensi Na. selain itu juga harus diperhatikan reaksi hipersensitivitas albumin, dan efeknya pada kehamilan.

Selain itu efek samping infus albumin yang jarang terjadi seperti mual dan muntah, peningkatan saliva, urtikaria, hipotensi, takikardi, dan demam febris. Reaksi alergi, termasuk syok anafilaktik juga dapat terjadi. Penambahan kecepatan dapat mengakibatkan peningkatan volume sirkulasi, *vascular overload*, hipertensi, hemodilusi, dan edema pulmonar. Selanjutnya pasien dengan anemia berat, atau gagal jantung juga dikontraindikasikan (Martindale ed 36, 2009).

*Guideline on Core SmPC for Human Albumin Solution* tahun 2012 mengatakan tidak didapatkan interaksi spesifik antara albumin dengan penggunaan obat-obat pada umumnya. Tetapi terdapat beberapa keadaan yang memungkinkan terjadinya *drug relatet problem* (DRP) seperti dosis pemberian, waktu pemberian, atau keadaan-keadaan tertentu yang mengkontraindikasikan albumin.

Dari latar belakang tersebut maka peneliti tertarik melakukan studi mengenai penggunaan albumin pada pasien dengan cedera otak berat di RS. Dr. Soetomo Surabaya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pola penggunaan albumin pada pasien cedera otak berat di RS Dr. Soetomo Surabaya ?
2. Bagaimana efektivitas penggunaan albumin pada pasien cedera otak berat di RS Dr. Soetomo Surabaya ?
3. Bagaimana DRP yang meliputi interaksi dengan obat lain dan pengaturan dosis ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengkaji pola penggunaan albumin pada pasien cedera otak berat di RS Dr. Soetomo Surabaya.
2. Mengkaji efektivitas penggunaan albumin pada pasien cedera otak berat di RS Dr. Soetomo Surabaya.
4. Mengkaji potensi munculnya DRP yang interaksi albumin dengan obat lain dan pengaturan dosis albumin.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Sebagai informasi bagaimana pola penggunaan albumin pada pasien cedera otak berat di RS Dr. Soetomo Surabaya.
2. Sebagai informasi bagaimana efektivitas pemberian albumin pada pasien cedera otak berat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya
3. Informasi mengenai potensi munculnya DRP yang meliputi interaksi albumin dengan obat lain dan pengaturan dosis albumin.
4. Sebagai informasi manfaat dari penggunaan albumin pada pasien dengan cedera otak berat di RS Dr. Soetomo Surabaya.