

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penelitian dalam bidang kesehatan berkembang dengan pesat. Mulai tahun 1900-an, usaha untuk menggabungkan beberapa hasil penelitian untuk menghasilkan sebuah kesimpulan utama mulai dilakukan (Borenstein *et al.*, 2009). Salah satu metode yang digunakan adalah *narrative reviews*. Dalam *narrative reviews*, peneliti sebagai *reviewer* memilih kriteria yang akan digunakan dalam menyusun kesimpulan dan menyusunnya dalam bentuk ulasan. Hal ini menyebabkan aspek subjektif sangat besar, karena tiap *reviewer* bisa mempunyai kriteria yang berbeda. Berdasarkan kelemahan tersebut, berkembang metode meta-analisis yang menggunakan pendekatan statistika di dalam menggabungkan hasil penelitian terdahulu. Dengan menggunakan pendekatan statistika, hasil yang diperoleh menjadi lebih obyektif (Borenstein *et al.*, 2009).

Salah satu peneliti yang pertama melakukan meta-analisis adalah Karl Pearson pada tahun 1904. Karl menggabungkan penelitian mengenai efektifitas vaksin tifoid (Pearson, 1904). Penggunaan metode meta-analisis dalam publikasi artikel ilmiah kemudian berkembang dan mencapai 400 artikel per tahun pada dekade terakhir (Sutton and Higgins, 2008).

Meta-analisis digunakan pada beberapa bidang penelitian. Di dalam dunia kedokteran, meta-analisis umumnya digunakan untuk menentukan terapi yang terbaik dari data empiris yang ada, pengembangan metode diagnosa, kasus epidemiologi dan lain sebagainya. Di bidang farmasi, meta-analisis biasa

digunakan untuk melihat efektifitas obat, durasi pengobatan, efek samping penggunaan obat dan lain sebagainya (Borenstein *et al.*, 2009).

Salah satu sediaan farmasi yang banyak dilakukan penelitian mengenai efektifitas dan efek samping nya adalah cairan resusitasi. Resusitasi cairan menjadi bagian penting dalam pengatasan kondisi syok hipovolemik. Tujuan akhir resusitasi cairan adalah meningkatkan volume cairan intravaskular sehingga memperbesar curah jantung dan memperbaiki perfusi jaringan. Perbaikan volume cairan biasanya dicapai dengan infus cepat cairan kristaloid atau koloid. Kegagalan resusitasi akan menyebabkan terjadinya *multiple organ failure* (MOF) bahkan kematian(Stainsby *et al.*, 2000)

Cairan resusitasi yang banyak digunakan, secara umum dibedakan menjadi 2, yakni cairan kristaloid dan koloid. Cairan kristaloid adalah cairan berisi ion yang bebas menembus membran kapiler. Sedangkan, cairan koloid merupakan suspensi molekul dalam cairan pembawa yang relatif tidak mampu menembus membran semipermeabel kapiler karena berat molekul yang besar. Pedoman dari *The American College of Surgeons* merekomendasikan larutan *Ringer's lactate* (RL) sebagai cairan yang dipilih untuk terapi awal syok perdarahan. Cairan kristaloid lain, *Normal Saline* (NS) juga dapat digunakan sebagai pengganti cairan tetapi dengan pemantauan efek samping asidosis hiperkloremia. Lebih jauh, pemberian RL juga dapat menyebabkan stimulasi apoptosis, yakni kematian sel yang terprogram pada organisme multiselular.

Penelitian oleh (Rhee *et al.*, 2003), menunjukkan peningkatan apoptosis di mukosa saluran cerna, otot polos, liver, dan sel paru setelah pemberian RL untuk mengatasi syok perdarahan. Selain itu, infus cairan RL juga meningkatkan

ekspresi adesi molekul sitokin proinflamasi, yang menyebabkan aktivasi neutrofil dan pengeluaran *reactive oxygen species* (ROS). Efek seluler ini dapat memperburuk kondisi pasien. Sehingga saat ini telah banyak penelitian mengenai berbagai macam cairan koloid untuk menggantikan NS atau RL, dan diantaranya sudah banyak digunakan pada berbagai kondisi, termasuk pada kondisi syok perdarahan (Kaufar and Wade, 2005, Rhee *et al.*, 2003, Spaniol *et al.*, 2007). Efek *volume-sparing* merupakan keuntungan utama penggunaan koloid jika dibandingkan kristaloid untuk menjaga volume intravaskular, yang biasanya dinyatakan dengan rasio 1:3 (koloid:kristaloid). Selain itu, koloid juga memiliki resiko edema paru dan sistemik yang lebih rendah (Al-Khafaji and Webb, 2004, Myburgh and Mythen, 2013)

Beberapa jenis cairan koloid yang biasanya digunakan pada pasien yang tidak stabil secara hemodinamik adalah gelatin, *dextran*, dan *hydroxyethyl starch* (HES). Gelatin merupakan koloid pertama kali yang dilakukan uji klinik. Saat ini banyak dikembangkan modifikasi gelatin yang disebut sebagai gelatin generasi baru. Dekstran digunakan pada operasi mikro untuk reimplantasi karena cairan ini dapat memperbaiki aliran mikro sirkulasi. Sedangkan HES umumnya digunakan untuk stabilisasi hemodinamik sistemik (Mitra and Khandelwal, 2009). Diantara ketiganya, larutan HES yang saat ini menjadi perdebatan terkait dengan aspek keamanannya.

Hydroxyethyl starch merupakan derivat amilopektin yang diproduksi melalui penggantian residu glukosa *anhydroxyethyl* dengan kelompok *hydroxyethyl* pada posisi C2 dan C6. Substitusi ini membuat HES lebih stabil terhadap hidrolisis amilase di dalam darah, sehingga memperpanjang masa

kerjanya. Senyawa ini dapat meningkatkan volume sirkulasi dengan cepat melalui peningkatan tekanan onkotik tanpa menyebabkan terjadinya edema jaringan yang sering timbul pada pemberian cairan kristaloid (Spaniol *et al.*, 2007, Myburgh and Mythen, 2013)

Penelitian mengenai efek samping pemberian HES pada fungsi ginjal telah dilakukan oleh beberapa pusat kesehatan. Namun kesimpulan mengenai keamanannya masih bersifat kontradiktif. Penelitian oleh Schortgen *et al.* mengenai penggunaan HES 200/0,6 pada pasien sepsis berat menyatakan bahwa HES merupakan faktor resiko bebas (*independent risk factor*) terhadap gagal ginjal akut pada pasien sepsis berat (Schortgen *et al.*, 2001). Penelitian yang lain mengenai penggunaan cairan HES (HES 6% 70/0.5 and HES 6% 200/0.5) dan gelatin 35000D pada periode perioperasi dengan subyek geriatri, tidak memperlihatkan perbedaan kenaikan marker kerusakan ginjal yang signifikan. Sehingga disimpulkan 3 regimen cairan tersebut aman untuk diberikan (Kumle *et al.*, 1999).

(Guidet *et al.*, 2012), juga meneliti tentang efektifitas dan keamanan HES dibandingkan dengan NS pada pasien sepsis berat. Dari penelitian tersebut, dinyatakan bahwa HES tidak menginduksi *Acute Kidney Injury* (AKI) maupun kerusakan tubular dan glomerular, diamati melalui parameter biomarker urin, yakni *alpha-1-microglobulin*, *N-acetyl-beta-glucosaminidase* (NAG), dan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL). Selain itu, tidak ada perubahan yang signifikan pada serum kreatinin jika dibandingkan dengan kadar awal, dengan puncak serum kreatinin teramati pada kadar $1,757 \pm 1,230$ mg/dL

(pada kelompok HES) dan $1,722 \pm 1,195$ mg/dL (pada kelompok NS) (Guidet *et al.* 2012).

Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh beberapa penelitian terbaru yang membandingkan HES dengan produk cairan kristaloid pada pasien kritis. Tiga penelitian diantaranya menunjukkan bahwa pasien dengan sepsis berat yang diterapi dengan HES memiliki resiko kerusakan ginjal yang lebih besar. Selain itu, dua penelitian juga menunjukkan bahwa pasien yang diterapi HES memiliki resiko mortalitas yang besar (Brunkhorst *et al.*, 2008, Myburgh and Mythen, 2013, Perner *et al.*, 2012). Oleh karena itu, diperlukan sebuah metode statistika yang bisa menggabungkan hasil penelitian sehingga diperoleh sebuah keputusan yang lebih kuat hasilnya. Salah satu metode yang bisa digunakan adalah meta analisis (Borenstein *et al.*, 2009, Burns, 2009).

Dalam melakukan meta analisis ada beberapa masalah yang sering muncul. Diantaranya adalah data hasil penelitian yang heterogen. Perhitungan *effect size* pada penelitian dengan data yang heterogen dilakukan dengan pendekatan *random effect model*. Pada *random effect model*, parameter *effect size* merupakan sebuah nilai random yang berdistribusi normal (Borenstein *et al.*, 2009). Pada pengambilan kesimpulan, masalah yang muncul adalah penyebab terjadinya heterogenitas di masing-masing penelitian menjadi tertutupi (Sutton and Abrams, 2001). Oleh karena itu, didalam penelitian ini peneliti akan menggunakan pendekatan Bayesian dalam melakukan meta analisis mengenai efek samping penggunaan *Hydroxyethyl Starch (HES)* sebagai *Plasma Substitutes* di *Intensive care Unit (ICU)* sehingga didapatkan penaksiran hasil meta analisis yang lebih tepat. Hasil dari Bayesian meta-analisis yang dilakukan adalah sebuah

nilai *effect size* yang merupakan nilai efek total dari beberapa penelitian yang digunakan didalam me-analisis ini. *Effect size* yang akan diukur adalah nilai *Odds Ratio* dari empat variabel (*Renal Replacement Therapy*, *Acute Kidney Injury*, kematian pada hari ke-28, kematian pada hari ke-90) antara kelompok HES dan kelompok kontrol.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana resiko kejadian gagal ginjal akut, *renal replacement therapy*, kematian hari ke-28 dan kematian hari ke-90 setelah penggunaan *Hydroxyethyl Starch (HES)* sebagai *Plasma Substitutes* di *Intensive care Unit (ICU)* dengan menggunakan pendekatan Bayesian meta-analisis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui keamanan penggunaan *Hydroxyethyl Starch (HES)* sebagai *Plasma Substitutes* di *Intensive care Unit (ICU)*.

1.3.1.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui nilai *Odds Ratio* total kejadian *Renal Replacement Therapy* pada kelompok HES dibanding dengan kelompok kontrol
- b. Untuk mengetahui nilai *Odds Ratio* total kejadian *Acute Kidney Failure* pada kelompok HES dibanding dengan kelompok kontrol
- c. Untuk mengetahui nilai *Odds Ratio* total kejadian kematian pada hari ke-28 di ICU pada kelompok HES dibanding dengan kelompok kontrol

- d. Untuk mengetahui nilai *Odds Ratio* total kejadian kematian pada hari ke-90 pada kelompok HES dibanding dengan kelompok kontrol

1.4. Manfaat Penelitian

- a. Sebagai pertimbangan dalam penggunaan HES di *Intensive Care Unit* (ICU) oleh tenaga kesehatan
- b. Sebagai landasan evaluasi kebijakan *box warning* dalam pemberian ijin edar produk HES di Indonesia

