

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Setiap tahun pasien yang mengalami pembedahan semakin meningkat. Tahun 2010 di Amerika Serikat, operasi meningkat 12% tiap tahunnya<sup>(1)</sup>, di Asia 9,5% tiap tahun<sup>(2)</sup>. Di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soetomo Surabaya dari bulan Januari 2013 sampai Desember 2013 terdapat 6.687 pasien yang menjalankan pembedahan, dengan diantaranya 790 pasien (11,8 %) dengan operasi kategori besar atau mayor<sup>(3)</sup>.

Operasi mayor adalah operasi besar dengan kemungkinan perdarahan lebih dari 20% *estimated blood volume* (EBV) yang akan berpotensi terjadinya syok hipovolemia<sup>(4,5)</sup>. Keadaan hipovolemia yang berkepanjangan membawa resiko kematian yang tinggi akibat terjadinya kegagalan organ dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Resusitasi cairan merupakan bagian yang penting dalam mengatasi kondisi syok hipovolemia. Tujuan akhir resusitasi cairan adalah meningkatkan volume cairan intravascular sehingga memperbesar curah jantung dan memperbaiki perfusi jaringan<sup>(6)</sup>. Kehilangan darah dapat diganti dengan penggunaan kristaloid, koloid atau darah<sup>(7)</sup>. Cairan kristaloid adalah cairan yang berisi ion bebas menembus membran kapiler. Sedangkan, cairan koloid merupakan cairan dengan suspensi molekul dalam cairan pembawa yang relatif tidak mampu menembus

membran semipermeabel kapiler karena berat molekulnya yang lebih besar. Terdapat keuntungan dan kerugian dalam tiap cairan yang dipergunakan. Keuntungan menggunakan koloid sebagai pengganti kehilangan darah adalah efek intravascular lama, reaksi imunologi minimal, minimal terjadinya infeksi virus, parasit dan bakteri, serta tidak didapatkan keracunan sitrat sebagai antikoagulan darah. Efek samping penggunaan koloid adalah reaksi anafilaksis, edema paru, penurunan filtrasi ginjal, dan gangguan koagulopati<sup>(7,8,9)</sup>.

Penggunaan cairan koloid untuk resusitasi cairan sudah dimulai sejak tahun 1911 sebagai terapi untuk substitusi cairan pada kasus perdarahan hebat. Dalam Jurnal JAMA tahun 1915 disebutkan meskipun pemberian NaCl 0,9% dapat meningkatkan tekanan darah pada kasus perdarahan, akan tetapi efek substitusi cairan lebih baik secara bermakna pada kelompok koloid. Beberapa jenis cairan koloid yang biasanya digunakan untuk resusitasi cairan adalah gelatin, *dextran*, *Hidroxyethyl starch* (HES)<sup>(10)</sup>.

Gelatin merupakan koloid pertama yang dilakukan uji klinik. Substitusinya diambil dari hidrolisis kolagen bovine, Penelitian invitro dengan tromboelastography dikatakan bahwa gelatin memiliki efek pada koagulasi tetapi lebih kecil dibandingkan HES. Saat ini banyak dikembangkan modifikasi gelatin yang disebut sebagai gelatin generasi baru. Dekstran digunakan pada bedah mikro untuk reimplantasi karena cairan ini dapat memperbaiki aliran mikro sirkulasi. Sedangkan *Hidroxyethyl starch* (HES) umumnya untuk stabilisasi hemodinamik,

Diantara gelatin, *dextran*, *Hidroxyethyl starch* (HES), larutan HES yang saat ini masih menjadi perdebatan terkait dengan aspek keamanannya<sup>(11)</sup>.

*Hidroxyethyl starch* dengan berat molekul besar memiliki keuntungan dapat memperbaiki keadaan hemodinamik lebih baik tetapi dapat memperberat kerja ginjal<sup>(12)</sup>. Ginjal didalam tubuh berfungsi sebagai alat ekskresi yang penting. Keseimbangan air dan elektrolit diatur oleh ginjal. Parameter fungsi ginjal yang bisa diukur adalah paling mudah mengukur jumlah produksi urin, setelah itu memantau kadar kreatinin darah, kreatinin urin, klirens kreatinin darah dan urin, dan (*N-Acetyl beta D glucosamidase*) NAG dalam urin<sup>(11)</sup>. Ertmer et al menyebutkan bahwa terjadi penurunan produksi urin pada penggunaan *Hidroxyethyl starch* (HES) 200 kD dibandingkan dengan HES 130 kD. Derajat substitusi HES berpengaruh terhadap proses ekskresi keginjal, semakin kecil derajat substitusi semakin cepat untuk terjadinya metabolisme sehingga ekskresi keginjal semakin cepat<sup>(12)</sup>.

Resiko pemberian cairan koloid pada fungsi ginjal tidak bisa diabaikan. HES dan gelatin berpotensi menginduksi gangguan fungsi ginjal hingga dapat terjadi kerusakan ginjal yang disebabkan karena peningkatan tekanan onkotik plasma dan akumulasinya di jaringan. Tetapi mekanisme terjadinya masih belum dapat disimpulkan. Hipotesa yang berkembang saat ini adalah HES dan cairan koloid yang lain menginduksi terjadinya nefrotik osmotik. Penelitian Hauet et al pasien yang mendapat HES untuk penggantian cairan resusitasi didapatkan osmotik *nephrosis-like*

*histological lesion*<sup>(13)</sup> sehingga menyebabkan proliferasi interstisial ginjal, infiltrasi makrophag dan kerusakan pada tubuler ginjal<sup>(14)</sup>.

Penelitian *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<sup>(15)</sup>. Penelitian *Kumle et al* menggunakan HES 6% 70/0,5, HES 6% 200/0,5 dan gelatin 35000D untuk cairan perioperatif pasien geriatrik tidak memperlihatkan perbedaan kenaikan marker yang menandakan terjadinya kerusakan ginjal yang signifikan, sehingga disimpulkan dalam penelitian ini ke-3 cairan tersebut aman untuk diberikan<sup>(16)</sup>. Penelitian *Guidet et al* membandingkan kristaloid NaCl 0,9% dengan HES pada pasien dengan sepsis berat, didapatkan *Hidroxyethyl starch* tidak menginduksi kejadian *Acute kidney Injury* (AKI), maupun kerusakan tubulus dan glomerulus yang dinilai dari biomarker urin yaitu *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 awal dan akhir pemberian. Puncak serum kreatinin didapatkan  $1,757 \pm 1,230$  mg/dL (kelompok HES) dan  $1,722 \pm 1,195$  mg/dL (kelompok NaCl 0,9%)<sup>(17)</sup>.

*Eropean Medicines Agency* (EMA) merekomendasikan untuk mengevaluasi kembali dan menghentikan ijin peredaran cairan HES pada bulan juli 2013. Hal tersebut direkomendasikan oleh *The US Food Drug Administration* (FDA). Dari beberapa data didapatkan adanya indikasi peningkatan resiko kerusakan ginjal pada

pasien dengan *critical illness*, hemoragik, *open heart surgery*. Indonesia melalui badan pengawasan obat dan makanan mulai melakukan himbauan terkait dengan aspek keamanan *Hidroxyethyl starch*<sup>(18)</sup>. Badan POM RI Agustus 2013 memberikan informasi keamanan terbaru untuk *Hidroxyethyl starch* yang telah dipublikasi juga di beberapa negara lainnya seperti EMA (Uni Eropa), US FDA (Amerika), MHRA (Inggris), Health Canada (Canada), dan TGA (Australia). Informasi yang diberikan berupa resiko kejadian *kidney injury* yang memerlukan dialysis dan bahkan berakhir pada kematian (mortalitas) yang lebih besar angka kejadiannya dengan penggunaan *Hidroxyethyl starch*. Tiga Studi klinis yang mendukung diantaranya : *The 6S Study*, *The CRYSTMAS Study*, *The CHEST Study*.

Persediaan darah yang terbatas akan menjadi salah satu masalah yang dapat terjadi bila suatu saat nanti cairan pengganti darah dilarang penggunaannya di Indonesia. Di RSUD Dr. Soetomo HES 200/0,5 digunakan maksimum 10-20 ml/kgBB perhari dan diberikan hanya 1 hari, sedangkan gelatin digunakan 20-25ml/kgBB perhari. Sedangkan dari literatur HES 200/0,5 dosisnya bisa mencapai 33 ml/kgBB perhari. Pada penelitian ini dosis HES yang digunakan maksimum 20 ml/kgBB perhari, jauh dibawah dosis maksimum yang disarankan, serta pada penelitian ini *warning* dari badan POM RI dimasukkan dalam kriteria eksklusi. Penelitian penggunaan gelatin untuk melihat efek sampingnya belum banyak dilakukan dibandingkan dengan penggunaan HES. Satoto dan Arifin pada tahun 2010 melakukan penelitian efek samping HES terhadap fungsi ginjal dengan menggunakan

parameter *urine output*<sup>(19)</sup>. Namun, data *urine output* tidak dapat menggambarkan kondisi ginjal secara akurat, sehingga diperlukan penelitian dengan parameter yang lebih spesifik yaitu *N-acetyl-beta-D-glucosaminidase* (NAG)<sup>(10)</sup>.

*N-acetyl- -glucosaminidase* (NAG) merupakan enzim lisosom tubulus proksimal yang telah lama dipelajari dan terbukti sebagai indikator kerusakan tubular yang sensitif, *persistent*, dan *robust*. Peningkatan kadar NAG sangat sensitif dalam mendeteksi terjadinya gagal ginjal akut pada populasi pasien dewasa dengan penyakit kritis, lebih cepat 12 jam – 4 hari dibandingkan dengan peningkatan serum kreatinin. Pengukuran biomarker NAG dalam penelitian ini menggunakan urin sesaat ('spot' urine), sehingga untuk mengeliminasi bias digunakan data rasio NAG/kreatinin urin. Konsentrasi kreatinin urin dijadikan sebagai denominator untuk menghitung perubahan tonisitas urine, yang bergantung pada jumlah cairan yang masuk, obat, dan waktu. Karena pada prinsipnya, ekskresi kreatinin relatif konstan selama sehari dan hampir sama antar individu, sehingga rasio NAG/kreatinin pada waktu tertentu akan menggambarkan ekskresi NAG<sup>(20)</sup>.

Penelitian Welten *et al* menunjukkan bahwa penambahan usia dan prosedur pembedahan meningkatkan resiko jantung dilihat dari RCRI (Revised Cardiac Risk Index), dikatakan bahwa pasien yang lebih tua berada pada resiko tinggi untuk terjadinya *Cardiac event* atau yang dikenal sebagai MACE (Major Adverse Cardiac Events), dengan resiko tertinggi berkisar pada kelompok umur 66-75 tahun<sup>(39)</sup>. Pada penelitian ini dilakukan pada kelompok dengan batas usia 18-45 tahun yang sebelum

dilakukan tindakan operasi diperhitungkan kadar hemoglobin dan hematokritnya, karena hemoglobin dan hematokrit merupakan pemeriksaan yang paling *cost-effective*<sup>(39)</sup>, Batas konvensional anemia adalah kadar Hb < 10 gr/dl, bila kurang dari nilai tersebut operasi dapat ditunda kecuali operasi *emergency*. Namun ada beberapa bukti ilmiah menyatakan bahwa resiko operasi tidak meningkat secara bermakna sampai batas Hb 8 gr/dl. Pada Hb < 9 gr/dl hanya merubah penatalaksanaan 0,1-2,7% pasien. Usia pasien, nilai hemoglobin, kreatinin dan glukosa merupakan predictor efek samping paska bedah<sup>(40,41)</sup>.

## **1.2.Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan kadar serum kreatinin dan rasio N-Acetyl beta-D-Glukosaminidase/kreatinin urin antara pemberian HES 200/0,5 dengan Gelatin pada pasien operasi mayor elektif dengan perdarahan 20 % EBV di GBPT RSUD Dr Soetomo Surabaya?

## **1.3.Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Membandingkan kadar serum kreatinin dan rasio N-Acetyl beta-D-Glukosaminidase/kreatinin urin antara pemberian HES 200/0,5 dengan Gelatin pada pasien operasi mayor elektif dengan perdarahan 20 % EBV di GBPT RSUD Dr Soetomo Surabaya

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Menilai perubahan kadar serum kreatinin sebelum operasi dan 48 jam sesudah pemberian HES 200/0,5 pada pasien operasi mayor dengan perdarahan 20% EBV

1.3.2.2. Menilai perubahan ratio *N-acetyl-beta-D-glucosaminidase* (NAG)/kreatinin urin sebelum operasi dan 12 jam sesudah pemberian HES 200/0,5 pada pasien operasi mayor dengan perdarahan 20% EBV

1.3.2.3. Menilai perubahan kadar serum kreatinin sebelum operasi dan 48 jam sesudah pemberian Gelatin pada pasien operasi mayor dengan perdarahan 20% EBV

1.3.2.4. Menilai perubahan ratio *N-acetyl-beta-D-glucosaminidase* (NAG)/kreatinin urin sebelum operasi dan 12 jam sesudah pemberian Gelatin pada pasien operasi mayor dengan perdarahan 20% EBV

## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat bagi Pasien

Hasil dari Penelitian ini dapat mengetahui keamanan penggunaan HES 200/0,5 dan gelatin untuk pemberian cairan pada operasi mayor dengan perdarahan 20% dari EBV dengan melihat parameter dari fungsi ginjal



#### 1.4.2. Manfaat bagi Pelayanan

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan masukan kepada pengambil kebijakan ditingkat pemerintahan maupun rumah sakit terkait dengan penggunaan cairan koloid pengganti darah seperti HES dan gelatin.

#### 1.4.3. Manfaat bagi keilmuan

Hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan penelitian selanjutnya untuk melihat dari parameter yang lain

