

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Perdarahan adalah komplikasi yang potensial pada berbagai jenis operasi sehingga menjadi tantangan bagi ahli bedah dan anestesi. Komplikasi ini bergantung pada jenis prosedur pembedahan dan usia pasien¹. Penelitian Welten et al menyatakan bahwa penambahan usia dan prosedur pembedahaan meningkatkan risiko gangguan jantung, terbukti dari *Revised Cardiac Risk Index (RCRI)*¹. Usia pasien yang lebih tua berisiko tinggi untuk terjadinya *Cardiac Event* atau *Major Adverse Cardiac Events (MACE)*, dengan risiko tertinggi pada kelompok umur 66-75 tahun. Pada penelitian ini, batas usia yang digunakan 18-50 tahun, dengan kadar hemoglobin (Hb) dan hematokritnya dihitung sebelum dilakukan operasi karena pemeriksaan hemoglobin dan hematokrit termasuk paling *cost effective*. Apabila didapatkan anemia dengan kadar Hb < 10 g/ dl, operasi elektif dapat ditunda, kecuali operasi *emergency*. Namun, ada beberapa bukti ilmiah lain yang menyatakan risiko operasi tidak meningkat secara bermakna sampai batas Hb 8 g / dl. Kadar Hb < 9 g/ dl hanya mempengaruhi tata laksana pasien sebesar 0,1 – 2,7%. Oleh karena itu, usia pasien, nilai hemoglobin, kreatinin dan glukosa merupakan prediktor efek samping bedah yang perlu diperhatikan^{2,3}.

Semakin besar dan kompleks operasi, semakin besar kemungkinan terjadinya perdarahan besar yang tak diprediksi dan tak terkontrol yang mengakibatkan meningkatnya mortalitas mencapai <1 - 20 %⁴. Kehilangan darah intravaskular secara akut yang tidak teratasi yang lebih dari 20 % EBV pada operasi mayor dapat menyebabkan terjadinya syok. Prinsip tatalaksana syok adalah mengontrol sumber perdarahan secepat mungkin dan resusitasi cairan. Resusitasi cairan bertujuan untuk meningkatkan volume intravaskuler

sehingga dapat meningkatkan curah jantung dan perfusi organ^{5,6}. Cairan resusitasi yang diberikan meliputi cairan kristaloid dan koloid. Kristaloid direkomendasikan untuk tatalaksana awal resusitasi cairan dan koloid ditambahkan apabila didapatkan ketidakstabilan hemodinamik^{7,8,9}. Keuntungan cairan koloid dibandingkan kristaloid yaitu mengekspansi plasma lebih cepat dan bertahan lebih lama (1:3)¹⁰. Di sisi lain, koloid mempunyai efek samping yaitu reaksi anafilaksis, odema paru, gangguan ginjal dan koagulopati^{11,12,13}.

Contoh cairan koloid yang sering digunakan adalah HES dan gelatin. Cairan HES adalah *volume expanders* yang efektif karena memiliki molekul yang besar yang berpotensi untuk lebih lama tinggal di dalam sirkulasi dibanding kristaloid^{10,14,15}. Berat molekul HES bervariasi dan berpengaruh pada kerja ginjal serta gangguan koagulasi^{16,17}.

Beberapa studi membandingkan keamanan dan efikasi HES. Adapun studi yang menyatakan bahwa koloid lebih memberikan efek samping daripada kristaloid seperti studi CHEST, studi 6S dan studi VISEP. Studi CHEST menyatakan bahwa HES 6 % 130/0,4 lebih menyebabkan efek samping yang berupa pruritus, gangguan ginjal dan hepar pada pasien di ICU dibandingkan NaCl 0,9 % pada 7000 pasien ICU dengan dosis maksimum 50 cc/kg BB¹⁸. Studi 6 S menyatakan penggunaan HES 130/0,4 dengan dosis maksimum 33 cc/kg BB pada pasien sepsis menyebabkan kematian, perdarahan dan efek samping pada ginjal dan hepar yang lebih besar daripada Ringer Asetat (RA)¹⁹. Selain itu, studi VISEP yang meneliti pasien sepsis menyatakan HES 200 10% lebih menyebabkan efek samping pada ginjal daripada Ringer laktat (RL)²⁰. Di sisi lain, studi CRYSTAL menyatakan pemberian koloid dan kristaloid dengan dosis total 30 cc/kg BB tidak memberikan perbedaan signifikan baik kematian dalam 28 hari maupun kesempatan hidup pada kasus sepsis, trauma dan syok hipovolemia²¹. Studi CRYSTMAS menyatakan penggunaan 6% HES 130/0,4 dengan dosis maksimum 50 cc/kg/hari tidak memberikan efek samping berupa gangguan kulit, ginjal dan

koagulasi serta volume HES yang dibutuhkan lebih sedikit dalam menjaga kestabilan hemodinamik²².

Penelitian mengenai efek HES pada koagulasi telah dilakukan tetapi belum ada kesepakatan yang jelas. Penelitian *pooled analysis of RCT* oleh Kozek-Langenecker yang membandingkan penggunaan HES 130/0,4 dan HES 200/0,5 dengan dosis 35 ml/kg BB didapatkan terjadi pemanjangan APTT dan penurunan kadar faktor von Willebrand secara signifikan pada kelompok HES 200/0,5^{23,24}. Neff melaporkan pemberian HES 200kD pada pasien cedera kepala berat lebih mempengaruhi rheologi dan viskositas darah daripada HES 130, tetapi pemberian HES sampai 50 cc/kgBB selama 2 hari tidak menyebabkan gangguan fungsi klirens kreatinin dan aman bagi ginjal pasien²⁵. Pengaruh HES pada koagulopati juga berhubungan dengan hemodilusi pasif²⁶. Pendapat lain dikemukakan oleh Heinze *et al* yaitu tidak ada perbedaan parameter koagulasi darah antara HES 130/0,42 dan HES 200/0,5²³. Selain itu, penelitian metaanalisis Navickis *et al* pada pasien bypass kardiopulmonal didapatkan hasil penggunaan HES dapat meningkatkan perdarahan tetapi tidak ada bukti yang menjelaskan bahwa risiko perdarahan bisa dikurangi dengan penggunaan HES yang berbobot molekul dan substitusi yang lebih rendah²⁷.

Cairan koloid lain yang merupakan pilihan dalam resusitasi cairan adalah gelatin. Gelatin dibersihkan secara cepat oleh filtrasi glomerular dan katabolisme protease dalam sistem retikuloendothelial (RES) sehingga T_{1/2} intravaskular pendek (1-3 jam). Gelatin juga tidak menyebabkan gangguan renal^{8,28}. Gelatin mempengaruhi koagulasi melalui perubahan aktivitas platelet tetapi efek klinisnya belum signifikan. Reaksi anafilaktik lebih sering terjadi pada gelatin (1/2000) terikat urea daripada gelatin tersuksinilisasi (1/13000)²⁸.

Penelitian efek penggunaan gelatin pada pembekuan darah dilakukan di luar negeri tetapi mekanisme dan efek klinisnya belum jelas. Huraux *et al*, Haisch *et al* dan Gallandar *et al* meneliti bahwa pemberian HES 30 cc/kg/hari memperpanjang waktu perdarahan dan

penurunan fungsi koagulasi daripada gelatin pada pasien operasi mayor abdomen dan bedah jantung²⁹. Fungsi koagulasi yang dipengaruhi adalah kompleks Faktor VIII dan Faktor Von Willebrand (vWF)³⁰. Mekanisme gelatin dalam mempengaruhi hemostasis diamati terutama melalui fungsi adhesi platelet yang ditunjukkan oleh vWF.

Penelitian lain pada operasi orthopedi menunjukkan bahwa Ringer Laktat (RL), Gelofusine 4% dan HES 6% 130/0,4 mempengaruhi sistem koagulasi tetapi masih dalam batas normal sehingga penggunaannya perlu diawasi. Selain itu, gelatin berperan dalam koagulopati melalui hemodilusi sedangkan HES berperan melalui hemodilusi dan interaksi fibrin platelet^{31,32}. Penelitian randomisasi melibatkan 36 pasien kanker lambung yang menjalani gastrektomi menunjukkan pemberian infus intravena HES 6% 130/0,4 dan Gelatin 4% menyebabkan efek koagulasi minimal dengan pemanjangan APTT dan PT serta penurunan vWF dan Faktor VIII³³.

Faktor von Willebrand mempunyai peran penting dalam hemostasis primer sebagai jembatan antara endotel vaskuler dan trombosit serta hemostasis sekunder sebagai pembawa faktor VIII aktif dalam bentuk kompleks faktor VIII/vWF^{34,35,36}. vWF diukur dengan metode ELISA. Apabila terjadi gangguan perdarahan, vWF akan menurun sehingga faktor VIII menjadi tak aktif sehingga juga terjadi pemanjangan APTT. Pemeriksaan Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) digunakan untuk mengetahui gangguan faktor intrinsik (faktor XII, XI, IX, VIII) dan faktor koagulasi umum (faktor X, V, II, fibrinogen) (Black et al). APTT sensitif untuk defisiensi FVIII:C. Nilai rujukan normal APTT 21-35 detik³⁷. Apabila didapatkan defisiensi FVIII, APTT akan mengalami pemanjangan³⁸.

Penelitian mengenai pengaruh pemberian HES dan Gelatin terhadap fungsi koagulasi darah pada subyek di Indonesia belum pernah dilakukan. Berdasarkan latar belakang tersebut dan beberapa penelitian yang telah dipaparkan, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh

pemberian HES 200/0,5 dan Gelatin terhadap koagulasi darah berdasarkan dosis penggunaan di RSUD Dr Soetomo yakni sebesar 20 ml/kg BB.

1.2.Rumusan Masalah

- 1) Apakah ada pengaruh pemberian larutan HES 200/0,5 terhadap *activated partial thromboplastin time* (APTT) dan faktor *von Willebrand* pada pasien operasi mayor elektif dengan perdarahan 20 % EBV?
- 2) Apakah ada pengaruh pemberian larutan Gelatin terhadap *activated partial thromboplastin time* (APTT) dan faktor *von Willebrand* pada pasien operasi mayor elektif dengan perdarahan 20 % EBV?

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk membandingkan pengaruh pemberian larutan HES 200/0,5 dan Gelatin terhadap fungsi koagulasi darah pasien operasi mayor elektif dengan perdarahan 20 % EBV.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis pengaruh pemberian larutan HES 200/0,5 dan Gelatin terhadap faktor *von Willebrand* pada pasien operasi mayor elektif dengan perdarahan 20 % EBV.
2. Untuk menganalisis pengaruh pemberian larutan HES 200/0,5 dan Gelatin terhadap fungsi koagulasi darah dengan parameter *activated partial thromboplastin time* (APTT) pada pasien operasi mayor elektif dengan perdarahan 20 % EBV.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat bagi Pasien

Mengetahui keamanan penggunaan HES 200/0,5 dan gelatin pada operasi mayor elektif dengan perdarahan 20% EBV dengan melihat parameter dari fungsi koagulasi darah

1.4.2. Manfaat bagi Pelayanan

Memberikan masukan kepada pengambil kebijakan di tingkat pemerintahan maupun rumah sakit terkait dengan penggunaan cairan koloid pengganti darah seperti HES dan gelatin.

1.4.3. Manfaat bagi Peneliti

Sebagai bahan penelitian selanjutnya untuk memperjelas mekanisme pengaruh HES dan Gelatin terhadap fungsi koagulasi darah dan mengetahui dosis maksimal yang aman.

