



**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN INFUS HES
DENGAN BERAT MOLEKUL 40 KILODALTON DAN 200
KILODALTON TERHADAP JUMLAH PRODUKSI URIN**

*DIFFERENCE OF HES 40 KILODALTON AND 200 KILODALTON INFUSION
ON URINE OUTPUT VOLUME*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**RR HARI HENDRIARTI SATOTO
G2A006167**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN INFUS HES DENGAN BERAT MOLEKUL 40 KILODALTON DAN 200 KILODALTON TERHADAP JUMLAH PRODUKSI URIN

Rr. Hari Hendriarti Satoto¹, Johan Arifin²

ABSTRAK

Latar Belakang: Jumlah pasien yang mengalami pembedahan semakin meningkat sehingga risiko terjadinya perdarahan juga semakin meningkat. HES dengan molekul besar digunakan untuk memperbaiki keadaan hemodinamik pasien menjadi lebih baik namun dapat mengganggu fungsi ginjal.

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan analitik observasional retrospektif dengan studi *cross-sectional*. Data berasal dari data sekunder di mana sampel dibagi menjadi dua kelompok terdiri dari 23 pasien. Pasien pada kelompok I diberikan HES 40 kD dan kelompok II diberikan HES 200 kD sebagai cairan pengganti darah. Jumlah urin yang dihitung adalah urin selama operasi berlangsung. Analisis data menggunakan program *SPSS 11.5 for windows*.

Hasil: Dari hasil penelitian yang telah didapat, tidak terdapat perbedaan jumlah produksi urin pada pemberian HES 40 kD maupun 200 kD. Dari analisis data tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok dengan nilai $p = 0,209$ ($p < 0,05$).

Simpulan: Tidak terdapat perbedaan jumlah produksi urin pada pemberian HES 40 kD dan 200 kD.

Kata kunci: HES, jumlah produksi urin

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

² Staf pengajar Bagian Anestesi FK Undip, Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang

***DIFFERENCE OF HES 40 KILODALTON DAN 200 KILODALTON
INFUSION ON URINE OUTPUT VOLUME***

ABSTRACT

Background: The increased number of patient with surgery make high risk in bleeding in the entire surgery. Higher molecular weight HES can be used as blood exchange in surgery which resulted in better haemodynamic function but affected in kidney function.

Methods: The researcher used retrospective observational analytic with cross sectional study. Data are secondary data which is divided into two groups and each group consist of 23 patients. First group were given HES 40 kD and second group were given HES 200 kD. Total urine output volume was summed in the entire surgery. Data were analyzed by using *SPSS 11.5 for windows*.

Result: In this study, there was no difference in urine output volume between HES 40 kD and 200 kD. There was no significant difference between two groups ($p = 209$; $p < 0,05$).

Conclusion: There is no difference in urine output volume between HES 40 kD and 200 kD after administration.

Keywords: HES, urine output volume

PENDAHULUAN

Pasien yang mengalami pembedahan semakin meningkat. Di Kanada (2002), operasi meningkat 9,5% tiap tahunnya.¹ Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi tahun 2006 terdapat 6.499 pasien yang mengalami pembedahan dengan 4.390 pasien (67,5%) dengan operasi kategori mayor.²

Operasi mayor adalah operasi besar dengan kemungkinan perdarahan lebih dari 20% *estimated blood volume* (EBV) yang akan berpotensi terjadinya syok.^{3,4} Kehilangan darah dapat diganti dengan penggunaan kristaloid, koloid, atau darah.⁵ Keuntungan menggunakan koloid sebagai pengganti kehilangan darah adalah efek intravaskuler lama, reaksi imunologi minimal, infeksi virus, parasit, dan bakteri minimal, serta tidak didapatkan keracunan sitrat sebagai antikoagulan darah. Efek samping penggunaan koloid adalah reaksi anafilaksis, edema paru, penurunan filtrasi ginjal, dan gangguan koagulopati.^{6,7,8}

Hidroxyethyl starch dengan berat molekul besar memiliki keuntungan dapat memperbaiki keadaan hemodinamik lebih baik tetapi dapat memperberat kerja ginjal.⁹ Ginjal dalam tubuh berfungsi sebagai alat ekskresi penting. Keseimbangan air dan elektrolit diatur oleh ginjal.¹⁰ Salah satu parameter fungsi ginjal yang paling mudah untuk diukur adalah jumlah produksi urin.

Ertmer et al menyebutkan bahwa terjadi penurunan produksi urin pada penggunaan HES 200 kD dibandingkan dengan HES 130 kD.¹¹ Derajat substitusi HES berpengaruh terhadap proses ekskresi ke ginjal. Semakin kecil derajat substitusi semakin cepat untuk terjadinya metabolisme sehingga ekskresi ke ginjal semakin cepat.^{7,8,12,13}

Neff et al menyatakan bahwa penggunaan HES hingga 50 cc/kg/BB selama dua hari berturut-turut pada pasien cedera kepala tidak menyebabkan gangguan fungsi klirens kreatinin dan aman bagi fungsi ginjal pasien.¹⁴

Sakr et al menyatakan bahwa pada studi observasional pada pasien yang dirawat di ICU, HES tidak berpengaruh terhadap fungsi ginjal maupun kebutuhan pasien untuk dilakukannya *renal replacement therapy* (RRT).¹⁵

Dari penelitian di atas terdapat kontroversi tentang penggunaan HES terhadap fungsi ginjal. Berdasarkan alasan di atas penulis mencoba meneliti

tentang pengaruh pemberian infus HES dengan berat molekul 40 kD dan 200 kD terhadap jumlah produksi urin di mana jumlah urin sebagai parameter untuk mengukur fungsi ginjal.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh pemberian larutan HES dengan berat molekul 40 kD dan 200 kD terhadap jumlah produksi urin terutama pada saat operasi berlangsung. Penelitian ini bermanfaat untuk aplikasi klinis, pengembangan ilmu, dan sebagai dasar penelitian selanjutnya.

METODE

Penelitian ini bersifat analitik observasional retrospektif dengan studi *cross-sectional*. Penelitian dilakukan berdasarkan Ilmu Anestesi dan dilaksanakan di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang antara bulan Maret sampai dengan bulan Mei 2010.

Larutan HES 40 KD merupakan variabel bebas dengan skala nominal. HES 40 kD adalah cairan substitusi yang diberikan pada subyek kelompok I yang digunakan bila terdapat perdarahan intra operasi. Penggunaan dibatasi sampai pada dosis 20 cc/kgBB/hari dan diberikan pada perdarahan yang mencapai 10 – 20% EBV. Larutan HES 200 kD merupakan variabel bebas dengan skala nominal. HES 200 kD adalah cairan substitusi yang diberikan pada subyek kelompok II yang digunakan bila terdapat perdarahan intra operasi. Penggunaan dibatasi sampai pada dosis 20 cc/kgBB/hari dan diberikan pada perdarahan yang mencapai 10 – 20% EBV. Jumlah produksi urin merupakan variabel tergantung dengan skala rasio yang menunjukkan jumlah urin selama operasi berlangsung dalam satuan cc/kgBB/jam yang dihitung setelah diukur dengan cara menampung urin yang dalam kantong kateter dengan gelas ukur.

Sampel penelitian didapatkan dari data sekunder.¹⁶ Pengambilan sampel dilakukan dengan *single blind random sampling*. Besar sampel untuk kedua kelompok masing-masing sebesar 23 orang. Sampel penelitian merupakan pasien yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

Kriteria inklusi meliputi pasien dengan usia 16 – 45 tahun, status fisik ASA I-II, menjalani operasi dengan anestesi umum, lama operasi 1 – 3 jam, pasien dengan perdarahan 10 – 20% *estimated blood volume* (EBV), berat badan normal, serta bersedia ikut dalam penelitian.

Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan kontra indikasi pemakaian obat yang digunakan yaitu isofluran, thiopental, atrakurium besilat, dan tramadol, pasien yang mengkonsumsi obat-obatan antikoagulan, pasien dengan kadar trombosit < 100.000/ μ L, pasien dengan kadar SGOT > 50 I/U dan SGPT > 100 I/U, pasien yang mendapat pemberian transfusi darah selama perlakuan, pasien dengan penyakit perdarahan, pasien yang mengkonsumsi obat diuretik, pasien yang memiliki kelainan endokrin, serta pasien dengan kehamilan.

Pada populasi yang terpilih dilakukan seleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian dilakukan dengan cara mencatat data primer yang diperlukan. Data tersebut kemudian diolah dan dianalisis. Selanjutnya dapat ditarik kesimpulan dari hasil pengolahan data dan analisis data.

Pada penelitian tersebut, seleksi penderita yang dilakukan pada saat kunjungan prabedah di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum sesuai dengan kriteria yang ditetapkan sebelumnya. Penderita diberikan penjelasan tentang hal-hal yang akan dilakukan, serta bersedia untuk mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*. Pasien secara *random* dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok I : larutan HES 40 kD dan kelompok II : larutan HES 200 kD. Masing-masing kelompok berjumlah 23 orang.

Semua pasien dipuasakan selama 6 jam sebelum operasi. Kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi dengan Ringer Lactat (RL). Sebelum operasi berlangsung, dilakukan pengosongan kantong kateter.

Saat operasi semua pasien diinduksi dengan thiopentone 5 mg/kgBB, setelah reflek bulu mata hilang diberikan atracurarium besilat 0,5 mg/kgBB, kemudian dilakukan intubasi endotrakea dan dilanjutkan penggunaan isoflurane sebagai agen anestesi. Untuk cairan rumatan anestesi pada kelompok I diberikan HES 40 kD dan pada kelompok II diberikan HES 200 kD. Kedua kelompok

diberikan obat pelumpuh otot atracurarium besilat 0,2 mg/kgBB bila diperlukan dan diberikan tramadol sebagai analgetik intravena rumatan. Jumlah produksi urin yang dihitung adalah jumlah produksi urin selama operasi berlangsung.

Data yang diperoleh dicatat kemudian dilakukan analisis deskriptif menurut kelompok perlakuan (HES 40 kD dan HES 200 kD). Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel. Bila hasil dari uji normalitas data merupakan sebaran dengan distribusi normal, maka dilakukan pengujian dengan uji *independent t-test*. Bila hasil dari uji normalitas data merupakan sebaran dengan distribusi tidak normal, maka dilakukan uji non parametrik *Mann-Whitney*. Semua uji analitik menggunakan $\alpha \leq 0.05$ dengan interval kepercayaan 95%. Software yang digunakan adalah SPSS 11.5.

HASIL

Dari sampel yang telah diuji secara statistik, tidak terdapat perbedaan bermakna pada tiap kriteria sehingga sampel layak untuk dibandingkan.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	HES 40 kD	HES 200 kD	<i>p</i>
1. Umur (tahun)	41,61 ± 13,66	43,57 ± 12,77	0,618
2. Jenis Kelamin (%)			
Laki-laki	47,8	56,5	0,559
Perempuan	52,2	43,5	
3. Tinggi badan (cm)	157,26 ± 3,91	157,78 ± 3,27	0,626
4. Berat badan (kg)	56,30 ± 7,72	57,96 ± 7,92	0,477
5. Status ASA (%)			
ASA I	78,3	65,2	0,331
ASA II	21,7	34,8	
6. Lama operasi (menit)	85,22 ± 12,10	88,91 ± 11,18	0,288
7. Perdarahan (cc)	651,52 ± 61,58	676,30 ± 56,75	0,163

Pada pemberian HES 40 kD tidak terdapat penurunan produksi urin hingga di bawah 1 cc/kgBB/jam dengan produksi terendah adalah 1,025 cc/kgBB/jam dan jumlah produksi urin tertinggi adalah 1,45 cc/kgBB/jam. Pada pemberian HES 200 kD terdapat sedikit penurunan produksi urin pada beberapa sampel

hingga 0,95 cc/kgBB/jam dan jumlah produksi urin tertinggi adalah 1,3 cc/kgBB/jam.

Produksi urin selama pemberian HES 40 kD dan 200 kD setelah dilakukan uji statistik *independent t-test* tidak memiliki perbedaan bermakna dengan $p=0,209$.

Tabel 2. Produksi Urin Selama Pemberian HES 40 kD dan 200 kD

Produksi Urin	HES 40 kD	HES 200 kD	<i>p</i>
> 1 cc/kgBB/jam	1,19 ± 0,12	1,16 ± 0,09	0,209
< 1cc/kgBB/jam	-	-	-

PEMBAHASAN

Pada kelompok dengan pemberian HES 40 kD dan 200 kD, tidak terdapat perbedaan bermakna pada jumlah produksi urin. Jumlah produksi urin selama operasi tidak terdapat penurunan hingga di bawah 1 cc/kgBB/jam walaupun pada kelompok yang diberikan HES 200 kD memiliki jumlah volume urin yang lebih rendah daripada kelompok yang diberikan HES 40 kD. Jumlah produksi urin rata-rata pada perlakuan HES 200 kD sebanyak $1,16 \pm 0,09$ cc/kgBB/jam dan jumlah produksi urin rata-rata pada perlakuan HES 40 kD sebanyak $1,19 \pm 0,12$ cc/kgBB/jam. Efek samping pemberian HES berupa penurunan filtrasi ginjal tidak terjadi bila diberikan dengan dosis yang tepat. Pernyataan ini sesuai dengan pendapat Neff et al di mana pemberian HES hingga 50 cc/kgBB tidak menyebabkan gangguan fungsi klirens kreatinin dan aman bagi fungsi ginjal pasien.¹⁴ Pernyataan ini juga sesuai dengan pendapat Sakr et al yaitu pada pasien yang dirawat di ICU, pemberian HES tidak berpengaruh terhadap kebutuhan pasien untuk dilakukan *renal replacement therapy* (RRT).¹⁵ Pernyataan lain disebutkan oleh Boldt et al bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna klirens kreatinin dan klirens sodium fraksional pada pemberian HES 130 kD dan gelatin pada pasien dengan usia lebih dari 70 tahun yang menjalani operasi jantung.¹⁷ Blasco et al juga menyatakan bahwa penggunaan HES 130 kD dan 200 kD memiliki efek yang sama terhadap fungsi ginjal, walaupun Blasco et al tetap menyarankan pemberian HES dengan berat molekul lebih kecil demi keamanan fungsi ginjal.¹⁸

Jumlah produksi urin merupakan salah satu penilaian yang paling mudah untuk menentukan fungsi ginjal. Ginjal yang memiliki fungsi yang baik akan memproduksi jumlah urin dalam volume yang normal. Jumlah produksi urin setelah pemberian HES tidak hanya dipengaruhi oleh berat molekul HES itu saja, tetapi juga derajat substitusi dan tipe hidroksietilasi yang dimiliki oleh masing-masing HES.^{19,20,21} Kondisi yang dapat mengakibatkan kerusakan ginjal adalah keadaan pada pasien lansia dengan fungsi ginjal yang sudah menurun dan pemberian HES pada pasien dehidrasi. Penurunan fungsi ginjal disebabkan oleh hiperviskositas urin karena pemberian koloid hiperonkotik pada pasien dehidrasi. Filtrasi glomerulus pada koloid hiperonkotik akan mengakibatkan hiperviskositas urin dan aliran tubulus ginjal yang stasis sehingga mengakibatkan terhalangnya lumen tubulus ginjal.²² Pada penelitian ini tidak terdapat pasien lansia maupun pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Pemberian HES dengan molekul yang lebih besar tidak mempengaruhi fungsi ginjal pasien dengan keadaan ginjal yang masih normal karena tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada jumlah produksi urin pada kedua kelompok. Oleh karena itu HES dapat dipakai sebagai terapi pengganti darah bila digunakan tidak melebihi dosis dan diberikan pada pasien dengan fungsi ginjal baik.

SARAN

Penelitian ini masih dapat dikembangkan untuk menjelaskan bagaimana perbedaan pengaruh besar molekul HES terhadap fungsi ginjal. Penelitian ini masih dapat dikembangkan dengan penelitian yang lebih spesifik seperti menilai klirens kreatinin pada urin selama pemberian HES atau pemeriksaan perubahan sel tubulus ginjal selama pemberian HES.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih pada pihak-pihak yang telah membantu penulisan karya tulis ini. Penulis mengucapkan terima kasih pada dr. Johan Arifin, Sp. An yang telah memberikan bimbingan selama

penyelesaian karya tulis ilmiah ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih pada dr. Heru Dwi Jatmiko, Sp. An-KAKV dan dr. Udadi Sadhana, M.Kes, Sp. PA selaku ketua penguji dan penguji yang telah memberikan masukan kepada penulis. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan pada staf bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan teman-teman yang telah ikut serta membantu terselesaikannya karya tulis ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Canada Health Ministry. Annual Report 2001 – 2002. Saskatchewan : Saskatchewan Government; 2002.

2. Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi. Laporan Penyusunan Unit Cost Periode Tahun 2006. Semarang : Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi; 2006.
3. Hobbs G. Complication During Anesthesia. In : Aitkenhead AR, Ro-botham DJ, Smith G, eds. Textbook of Anesthesia. 4th Ed. London : Elsevier Science Limited; 2001. p. 501-24.
4. Soenarjo. Resusitasi Cairan. In : Soenarjo, Riwanto I, eds. Penanganan Penderita Gawat Darurat. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2000. p.42-7.
5. Morgan GE. Fluid Management and Transfusion. In : Morgan GE, Mikhael MS, Murray MJ, eds. Clinical Anesthesiology. 4th Ed. New York : Mc Graw Hill Companies; 2006. p 690-707.
6. Prough, DS, Wolf SW, Funston S, Svensen CH. Acid-Base. Fluids and Electrolytes. In : Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. Clinical Anesthesia. 5th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p 175-207.
7. Stoelting RK, Miller RD, eds. Fluid and Blood Therapy in Basics of Anesthesia. 4th Ed. Philadelphia : Churchill Livingstone; 2000. p 233-46.
8. Hall BA, Frigas E, Matesic D, Gillet MD, Sprung J. Case Report : Intraoperative Anaphylactoid Reaction and Hydroxyethyl Starch in Balanced Electrolyte Solution. Can J Anesthesia 2006 : 53 : p989-93.
9. Tandl T, Burmeister MA, Schroeder F, Curlin E, Schulte J, Freitag M, et al. Hydroxyethyl Starch (HES) 130/0,4 Provides Larger and Faster Increases in Tissue Oxygen Tension in Comparison with Prehemodilution Values than HES 70/0,5 or HES 200/0,5 in Volunteers Undergoing Acute Normovolemic Hemodilution. Anesth Analg 2003; 96 : 936-43.

10. Ganong, W F. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Trans. Widjajakusumah D (Editor). 17th Ed. Jakarta : EGC; 1999. P 682-712.
11. Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Morelli A, Hucklenbruch C, Ellger B, et al. Effects of Two Different Hydroxyethylstarch solutions on Colloid Osmotic Pressure and Renal Function in Ovine Endotoxemic Shock. *Critical Care* 2008 [cited 2010 August 14]; 12 (Suppl 2):p 234. Available from : http://74.125.155.132/scholar?q=cache:gxvydZXPcUJ:scholar.google.com/+HES,+urine+output+ml/kg/hour&hl=en&as_sdt=2000.
12. Wilkes NJ, Woolf RL, Powanda MC, Gan TJ, Machin SJ, Webb A. Hydroxyethyl Starch in Balanced Electrolyte Solution – Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles. *Anesth Analg* 2002; 94; p 538-44.
13. Sybille A, Kozek-Langenecker. Effects on Hydroxyethyl Starch Solution on Hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103 : 654-60.
14. Neff TA, Doelberg M, Jingheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R. Repetitive Large-Dose Infusion of the Novel Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in Patients with Severe Hewad Injury. *Anest Analg* 2003; 96 : 1453-9.
15. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, et al. Effects of Hydroxyethyl Starch Administration on Renal Function in Critically Ill Patients in *British Journal of Anesthesia*. 2007; 98 (2) : 216-24.
16. Satoto, HH. Perbedaan Pengaruh Pemberian Infus HES dengan Berat Molekul 40 kD dan 200 kD terhadap Plasma Prothrombin Time dan Partial Thromboplastin Time [thesis]. Semarang : Universitas Diponegoro 2008.
17. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Lang J, Kumle B, Werling C. Influence of Two Different Volume Replacement Regimens on Renal Function in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery: Comparison of a New Starch Preparation with Gelatin. *Web of Science*. 2010 [cited 2010 August 13]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12665995>

18. V. Blasco, M. Leone, F. Antonini, A. Geissler, J. Albanèse, C. Martin. Comparison of the Novel Hydroxyethylstarch 130/0.6 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in Brain-Dead Donor Resuscitation on Renal Function After Transplantation. *British Journal of Anesthesia*. 2008 [cited 2010 August 13]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256055>
19. Sunatrio S. Tatalaksana Cairan Intraoperatif dan Pilihan Cairan. Naskah Lengkap Kongres Nasional Ikatan Dokter Spesialis Anestesi Indonesia, Makasar 2004. p 56-73.
20. Fries D, Innerhofer P, Klinger A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, et al. The Effect of the Combined Administration of Colloids and Lactated Ringer's Solution on the Coagulation System : An In Vitro Study Using Thrombelastograph® Coagulation Analysis (ROTEG®). *Anest Analg* 2001; 94 : p 1280-7.
21. Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, Schmek J, Gerber HR. In Vitro Effects of Different Medium Molecular Hydroxyethyl Starch Solutions and Lactated Ringer's Solution on Coagulation Using SONOCLOT. *Anest Analg* 2000; 90 : p 274-9.
22. Boldt, J. Modern Rapidly Degradable Hydroxyethyl Starches : Current Concepts. *Anesthesia and Analgesia*. 2010 [cited 2010 August 13]. Available from : <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/108/5/1574.full>