

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN INFUS HES
DENGAN BERAT MOLEKUL 40 KD DAN 200 KD
TERHADAP PLASMA PROTHROMBIN TIME
DAN PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME**
Kajian Pada Pasien Dengan Perdarahan Sampai 20 % Estimated Blood Volume

***DIFFERENCE EFFECT OF HES 40 KD AND 200 KD
INFUSION ON PLASMA PROTHROMBIN TIME
AND PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME***
Study of Patient up to 20 % Estimated Blood Volume Bleeding



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Anestesiologi

Hari Hendriarto Satoto

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ANESTESIOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Desember 2008

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. Identitas



Nama : **dr. Hari Hendriarto Satoto**
NIM Magister Ilmu Biomedik : G4A005047
NIM PPDS I :
Tempat/Tanggal lahir : Padang, 30 Januari 1980
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki
Alamat : Jl. Bukit Arta No. 5 Semarang

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Don Bosco Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1992
2. SMP Domenico Savio Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1995
3. SMA Loyola Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1998
4. FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 2004
5. Spesialisasi Anestesiologi FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP Semarang, Jawa Tengah

C. Riwayat Pekerjaan

-

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua Ayah : dr. Hariyo Satoto, SpAn
Ibu : dr. Hendriani Selina, SpA(K), MARS
2. Nama Istri : -

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tugas dalam rangka mengikuti spesialisasi di Bagian / SMF Anestesiologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi serta Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialisasi Anestesiologi dan Magister Ilmu Biomedik yang kami tempuh. Adapun judul tesis adalah **“ Perbedaan Pengaruh Pemberian Infus HES dengan Berat Molekul 40 kD dan 200 kD Terhadap Plasma Prothrombin Time dan Partial Thromboplastin Time : Kajian Pada Pasien Dengan Perdarahan Sampai 20 % Estimated Blood Volume”** Dengan tesis ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data mengenai pengaruh pemberian HES sebagai alternatif pengganti darah selama operasi terhadap fungsi koagulasi.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih yang sedalam – dalamnya dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada **dr. M. Sofyan Harahap, SpAn KNA** selaku pembimbing utama serta **dr. Parno Widjojo, SpFK (K)** sebagai pembimbing kedua atas segala bimbingan, dukungan dan semangat yang telah diberikan untuk mengerjakan dan menyelesaikan penelitian ini. Kami menyampaikan rasa terima kasih yang sedalam – dalamnya atas bimbingan sekaligus sebagai guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu membantu dan mengarahkan demi terselesainya program pendidikan kami.

Pada kesempatan yang baik ini, ingin kami sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS. Med, Sp. And**, selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan program Magister Ilmu Biomedik.
2. **Prof. Drs. Y. Warella, M.PA, PhD**, selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan program Magister Ilmu Biomedik.
3. **Dr. dr. Winarto, Sp MK, Sp M**. selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Progam Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan program Magister Ilmu Biomedik.
4. **Dr. Soejoto, PAK, SpKK (K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan program Magister Ilmu Biomedik.
5. **dr. Budi Riyanto, Msc, SpPD, KPTI**, selaku Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan ijin kepada kami untuk melakukan penelitian ini dan atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan program Magister Ilmu Biomedik.

6. **dr. Hariyo Satoto, SpAn** selaku Kepala Bagian/SMF Anestesiologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan semua petunjuk, bimbingan serta kesempatan kepada kami untuk menempuh PPDS I Anestesiologi dan program Magister Ilmu Biomedik.
7. **dr. Uripno Budiono, SpAn**, selaku Ketua Program Studi Anestesiologi yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh PPDS I Anestesiologi dan Magister Ilmu Biomedik.
8. **Prof. Dr. dr. I. Riwanto, SpB, KBD, Prof. dr. M. Sidhartani, SpA (K)** dan **Prof. dr. MI. Widiastuti S, MKes, SpS(K), PAK**, selaku pembimbing metodologi penelitian yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran membantu penyelesaian tesis ini.
9. **Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC** selaku Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang, atas motivasi dan bimbingan yang diberikan kepada kami untuk menyelesaikan studi ini.
10. **dr. Hery Djagad Purnomo, SpPD (K)** selaku Kepala Diklit RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas motivasi dan bimbingan yang diberikan kepada kami untuk menyelesaikan studi ini.
11. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Anestesiologi Fakultas Kedokteran UNDIP: **Prof. dr. Soenarjo, SpAn KIC KAKV; Prof. dr. H. Marwoto, SpAn KIC; dr. H. Witjaksono, SpAn, MKes; dr. H. Abdul Lian Siregar, SpAn KNA; dr. Ery Leksana, SpAn KIC; dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn; dr. Widya Istanto Nurcahyo, SpAn KAKV; dr. Jati Listiyanto Pudjo, SpAn; dr. Johan**

- Arifin, SpAn; dr. Himawan Sasongko, SpAn; dr. Aria Dian Primatika, SpAn, dr. Danu Soesilowati, SpAn; dr. Doso Sutijono, SpAn dan dr. Yulia Wahyu Villyastuti, SpAn** yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu di bidang Anestesiologi kepada kami selama pendidikan ini.
12. Seluruh tim penguji, **Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC, Prof. dr. Lisyani B Suromo, Sp PK (K), Dr. dr. Winarto, Sp. MK, Sp. M, dr. Witjaksono, SpAn, M. Kes, dr. Noor Wijayahadi, M. Kes, Ph.D, drg. Henry Setiawan, M.Sc, dr. Andrew Johan, M. Si, dr. Neni Susilaningsih, M.Si**, yang telah berkenan memberikan masukan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
 13. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
 14. Orang tua kami, **dr. Hariyo Satoto, SpAn dan dr. Hendriani Selina, SpA(K) MARS** yang dengan penuh kesabaran dan kasih sayang senantiasa memberikan semangat, dorongan dan doa restu sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini.
 15. Adikku, **Hari Hendriarti Satoto** yang dengan tulus dan tiada henti memanjatkan doa dan restu sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini.
 16. Semua rekan sejawat **Residen Bagian Anestesiologi**, yang selalu memberikan semangat, bantuan, dan dukungan selama pendidikan ini.
 17. Para sejawat **Alumni Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**, yang banyak memberikan dukungan, motivasi, doa dan bantuan selama pendidikan ini.

18. Seluruh **Karyawan - Karyawati Bagian Anestesiologi, Karyawan - Karyawati Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro serta Staf Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang** yang telah membantu kami selama dalam penelitian sehingga penyusunan tesis ini dapat selesai, kami mengucapkan terima kasih.
19. **Semua pihak** yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu, yang turut membantu dan mendukung pendidikan kami selama ini.

Pada kesempatan ini pula dengan penuh kerendahan hati dan rasa cinta yang dalam, kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini dari para guru serta pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu.

Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menempuh pendidikan dan menyelesaikan tesis ini maupun dalam pergaulan sehari – hari ada hal – hal yang kurang berkenan. Semoga Allah SWT melimpahkan berkat dan kemurahanNya kepada kita semua. Amin

Hormat kami,

dr. Hari Hendriarto Satoto

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Halaman Pernyataan	iii
Riwayat Hidup	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	x
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar	xv
Daftar Lampiran	xvi
Daftar Singkatan	xvii
Abstrak	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.5. Originalitas	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1. Faktor Koagulasi	10

2.2. Prothrombin Time	16
2.3. Partial Thromboplastin Time	18
2.4. Hydroxyethyl Starch (HES)	19
BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....	26
3.1. Kerangka Teori.....	26
3.2. Kerangka Konsep.....	27
3.3. Hipotesis.....	27
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	28
4.1. Ruang Lingkup Penelitian	28
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	28
4.3. Rancangan Penelitian.....	28
4.4. Populasi Target	28
4.5. Populasi Terjangkau	28
4.6. Sampel	29
4.7. Cara sampling	31
4.8. Definisi Operasional	31
4.9. Bahan dan Alat Penelitian	32
4.10. Cara Kerja Penelitian.....	33
4.10.1. Pengambilan Sampel.....	33
4.10.2. Persiapan Sampel.....	35
4.10.3. Langkah-langkah Pengukuran.....	35

4.11. Alur Penelitian.....	36
4.12. Analisis Data	37
4.13. Etika Penelitian	37
BAB V. HASIL PENELITIAN	38
BAB VI. PEMBAHASAN	48
6.1. Pembahasan	48
6.2. Keterbatasan Penelitian	50
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	51
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Skema Penelitian Sebelumnya	1
Tabel 2. Karakteristik Faktor Koagulasi	11
Tabel 3. Karakteristik Pasien	38
Tabel 4. Tekanan Arteri Rata-Rata Selama Pemberian Infus HES 40 dan 200 KD..	39
Tabel 5. Laju Jantung Selama Pemberian Infus HES 40 dan 200 KD	40
Tabel 6. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Preoperasi dan 15 menit Sesudah Perlakuan Pada Kelompok HES 40 KD dan HES 200 KD.....	40
Tabel 7. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi 15 menit dan 4 jam Sesudah Perlakuan Pada Kelompok HES 40 KD dan HES 200 KD	41
Tabel 8. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Preoperasi dan 4 jam Sesudah Perlakuan Pada Kelompok HES 40 KD dan HES 200 KD	43
Tabel 9. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Preoperasi Kelompok HES 40 kD dan 200 kD	43
Tabel 10. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Sesudah 15 menit Kelompok HES 40 kD dan 200 kD.....	44
Tabel 11. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Sesudah 4 jam Kelompok HES 40 kD dan 200 kD	45
Tabel 12. Perbandingan Rerata Pemanjangan Pemeriksaan Koagulasi Sebelum Operasi dan Sesudah 15 Menit	45
Tabel 13. Perbandingan Rerata Pemanjangan Pemeriksaan Koagulasi Sesudah 15 Menit dan Sesudah 4 Jam	46

Tabel 14. Produksi Urin Selama Pemberian HES 40 kD dan 200 kD..... 46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Proses Hemostasis	10
Gambar 2. Domain Enzim, Reseptor dan Kofaktor Pembekuan Darah	13
Gambar 3. Kaskade Koagulasi	14
Gambar 4. Struktur Polisakarida HES	20
Gambar 5. HES Pada Hemostasis	21
Gambar 6. Perbandingan Plasma Prothrombin Time antara HES 40 kD dan 200 kD..	42
Gambar 7. Perbandingan Partial Thromboplastin Time antara HES 40 kD dan 200 kD	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan *ETHICAL CLEARANCE* dari Komisi Etik Penelitian

Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RS

Dr. Kariadi Semarang.

Lampiran 2. Contoh lembaran *informed consent* bagi pasien penelitian.

DAFTAR SINGKATAN

1. KD : Kilo Dalton
2. EBV : *Estimated Blood Volume*
3. HES : *Hydroxy Ethyl Starch*
4. ASA : *American Anesthesiologist Association*
5. PT : *Prothrombin Time*
6. PTT : *Partial Thromboplastin Time*
7. PF3 : *Platelet Faktor 3*
8. PK : *Pre Kalikrein*
9. HK : *High Molecular Weight Kininogen*
10. TF : *Tissue Factor*
11. TFPI : *Tissue Factor Pathway Inhibitor*
12. AT : Anti Thrombin
13. TAT : Thrombin – Anti Thrombin kompleks
14. PCa : Protein C aktif
15. DIC : *Disseminated Intravascular Coagulation*

ABSTRAK

PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN INFUS HES DENGAN BERAT MOLEKUL 40 KD DAN 200 KD TERHADAP PLASMA PROTHROMBIN TIME DAN PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME :

Kajian Pada Pasien Dengan Perdarahan Sampai 20 % Estimated Blood Volume

Latar belakang : Pasien dengan operasi besar yang berisiko terjadi perdarahan semakin meningkat setiap tahun. HES dengan berat molekul besar mempertahankan hemodinamik lebih baik tetapi mengganggu faktor koagulasi. Pemeriksaan PT dan PTT dilakukan untuk memeriksa pengaruh HES pada koagulasi. Terdapat perbedaan pendapat peneliti terdahulu dalam hasil penelitiannya.

Tujuan : Membuktikan pemanjangan PT dan PTT terhadap pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV pada pemberian larutan HES 40 kD atau HES 200 kD

Metode : Dilakukan penelitian eksperimental pada 46 pasien dengan desain “*single blind randomized clinical trial*”. Kelompok penelitian dibagi menjadi 2 kelompok secara acak, masing-masing 23 pasien. Pasien diambil sampel PT dan PTT pre operasi. Pasien diinduksi dengan thiopentone 5 mg/kgBB, atracurium besilat 0,5 mg/kgBB, pemeliharaan anestesi dengan isofluran, tramadol sebagai analgetik dan ditambahkan atracurium bila perlu. Sebagai cairan rumatan anestesi, kelompok I (HES 40 kD) dan kelompok II (HES 200 kD) sebagai pengganti kehilangan darah. 15 menit dan 4 jam setelah pemberian perlakuan dilakukan pemeriksaan PT dan PTT. Analisa data digunakan uji beda dengan t-test.

Hasil : Dari hasil penelitian, pemberian HES 200 kD memperpanjang PTT dari preoperasi ($29,72 \pm 1,70$) menjadi ($32,69 \pm 0,77$) dan PT dari preoperasi ($12,85 \pm 0,86$) menjadi ($13,31 \pm 0,73$) Pada HES 40 kD didapatkan pemanjangan PTT dari preoperasi ($29,89 \pm 1,47$) menjadi ($34,10 \pm 1,30$). Analisis statistik antara PTT kelompok HES 40 kD dan 200 kD menunjukkan hasil berbeda bermakna dengan nilai $p = 0.009$ ($p < 0.05$).

Simpulan : Pemberian HES 200 kD memperpanjang PT dan PTT lebih besar daripada HES 40 kD

Kata kunci: HES, Prothrombin Time, Partial Thromboplastin Time

ABSTRACT

THE DIFFERENCE EFFECT OF HES 40 KD AND 200 KD INFUSION ON PLASMA PROTHROMBIN TIME AND PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME : Study of Patient with up to 20 % Estimated Blood Volume Bleeding

Background : Every year, there were increasing number of patient with major surgery. High molecular weight HES has better haemodynamic stability but affected coagulation factor as well. To evaluate the effect HES in coagulation system, the PT and PTT were measured. The result from previous studies remain controversy.

Objective : To compare difference of PT and PTT between HES 40 kD or HES 200 kD in patient with up to 20 % estimated blood volume bleeding

Methods : An experimental study with “*single blind randomized clinical trial*” design were conducted to 46 patients. Patients were randomly divided in to 2 groups with 23 patients each group. Group 1 received HES 40 kD and group 2 received HES 200 kD. PT and PTT sample were taken before operation. In the operating room, they were induced by thiopentone 5 mg/kgBB, atracurium besilat 0,5 mg/kgBB, inhalation agent with isoflurane, tramadol, and atracurium were added if necessary. We administered HES 40 kD to group I dan HES 200 kD to group II for blood loss substitution. PT and PTT were studied 15 minutes and 4 hours after HES administration. Statistic data were analyzed by *t-test*.

Results : From this study we demonstrated that HES 200 kD had longer PTT from (29,72 ± 1,70) preoperatively to (32,69 ± 0,77) postoperatively and longer PT from (12,85 ± 0,86) preoperatively to (13,31 ± 0,73) postoperatively. In HES 40 kD group, there were prolongation of PTT from (29,89 ± 1,47) to (34,10 ± 1,30). Statistical analysis showed that PTT in HES 200 group were significantly longer than HES 40 kD (mean 4,21 ± 1,28 vs 2,97 ± 1,76 respectively, $p = 0,009$; $p < 0,05$)

Conclusion : HES 200 kD has given significant longer of PT & PTT values than HES 40 kD

Key words : HES, Prothrombin Time, Partial Thromboplastin Time

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pasien yang mengalami pembedahan semakin meningkat dari tahun ke tahun. Di Kanada (2002), operasi meningkat 9,5% tiap tahunnya.¹ Di Indonesia belum ada data yang pasti. Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi tahun 2006 terdapat 6.499 pasien yang mengalami pembedahan dengan 4.390 pasien (67,5 %) dilakukan operasi dalam 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 kristaloid, koloid atau darah.⁵ Koloid mempunyai keuntungan yaitu mempertahankan kondisi hemodinamik lebih baik bila dibandingkan dengan kristaloid. Selain itu, koloid mempunyai keuntungan yaitu risiko infeksi, keracunan sitrat dan reaksi imunologi yang minimal bila dibandingkan dengan darah. Kerugian koloid yaitu reaksi anafilaksis, edem paru, penurunan filtrasi ginjal dan gangguan koagulopati^{6,7,8}

Terdapat beberapa jenis koloid yaitu *hydroxy ethyl starch* (HES), dextran, albumin dan gelatin. HES merupakan koloid sintesis yang paling sering digunakan. HES mempunyai keuntungan yaitu harga lebih murah dibanding albumin dan reaksi anafilaksis lebih kecil bila dibandingkan dengan koloid lain.⁸ HES mempertahankan tekanan osmotik koloid plasma,

meminimalkan akumulasi cairan interstisial lebih baik dan mempunyai waktu paruh lebih panjang sehingga bertahan lebih lama di darah dibandingkan dengan kristaloid. Pemberian HES sebagai cairan substitusi diberikan sesuai perdarahan yang keluar, dibanding dengan kristaloid yang memerlukan volume yang lebih besar, yaitu diberikan 3 kali perdarahan yang terjadi. Hal ini disebabkan berat molekul HES yang sama atau lebih besar dari berat molekul darah yaitu 40 kD sehingga cairan tidak keluar ke interstitial tetapi tetap di intra vaskular, dibandingkan dengan kristaloid yang mudah keluar ke interstitial.^{9,10} HES dengan berat molekul besar mempunyai keuntungan yaitu memperbaiki keadaan hemodinamik lebih baik tetapi mempunyai kerugian yaitu gangguan faktor koagulasi lebih besar dan kerja ginjal lebih berat.¹¹

Kozek-Langenecker dan Arellano et al menyatakan bahwa HES menurunkan faktor VIII dan faktor von Willebrand sehingga menyebabkan penurunan faktor intrinsik koagulasi pada pasien yang menjalani operasi mayor yg diberikan HES dalam dosis besar sampai 30 cc/kgBB.^{12,13,14}

Wettstein et al menyatakan bahwa pada perdarahan akan terjadi penurunan faktor XIII dan trombin. Wettstein melaporkan bahwa 8,8% pasien mengalami perdarahan terus menerus dan setelah diperiksa kadar faktor XIII (faktor stabilisasi fibrin) menurun pada pasien – pasien ini.¹⁵

Madjpur menyatakan penggunaan HES dengan berat molekul besar akan menurunkan fungsi koagulasi (faktor ekstrinsik dan intrinsik) dan memperpanjang waktu paruh dalam darah. Madjpur et al melakukan

penelitian pada babi yang diberi HES dengan berat molekul tinggi 500 kD dan 900 kD.¹⁶

Huraux et al, Haisch et al dan Gallandar et al menyatakan bahwa pemberian HES 30 cc/kgBB/hari memperpanjang waktu perdarahan dan menyebabkan penurunan fungsi koagulasi pada pasien yang menjalani pembedahan mayor di abdomen dan bedah jantung dengan menggunakan HES 130 kD dibandingkan dengan gelatin.^{17,18,19}

Kostering et al melaporkan bahwa tidak ada perubahan terhadap fungsi koagulasi pada pemberian HES 40 kD.²⁰

Neff melakukan penelitian pada pasien dengan cedera kepala berat yang diberikan HES 130 kD dan 200 kD, dimana dilaporkan pemberian HES 200 kD akan lebih menurunkan viskositas darah dan lebih mempengaruhi rheologi darah.²¹

Neff juga menyatakan bahwa pemberian HES sampai 50 cc/kgBB selama 2 hari berturut-turut pada pasien cedera kepala tidak menyebabkan gangguan fungsi klirens kreatinin dan aman bagi fungsi ginjal pasien.²¹

Standl T et al dan Holman J menyebutkan berat molekul HES berpengaruh terhadap berat ringannya gangguan koagulasi, dimana semakin kecil berat molekul semakin kecil risiko untuk terjadinya gangguan koagulasi yang akan mempengaruhi faktor ekstrinsik dan intrinsik.^{22,23}

Derajat substitusi berpengaruh terhadap proses ekskresi ke ginjal, semakin kecil derajat substitusi semakin cepat untuk terjadinya metabolisme sehingga semakin cepat diekskresi ke ginjal.^{24,25,26}

Pemeriksaan Protrombin Time (PT) digunakan untuk memeriksa pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu faktor pembekuan VII, X, V, protrombin dan fibrinogen. Prothrombin time adalah waktu yang diperlukan untuk terbentuknya bekuan bila pada plasma sitrat ditambahkan thromboplastin jaringan. Protrombin adalah protein yang diproduksi oleh hati yang bergantung pada intake dan absorpsi vitamin K.^{27,28,29,30,31}

Pemeriksaan Partial Thromboplastin Time (PTT) digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur intrinsik dan jalur bersama yaitu faktor pembekuan XII, prekalkrein, kininogen, XI, IX, VIII, X, V, protrombin dan fibrinogen. Partial thromboplastin adalah campuran fosfolipid yang merupakan pengganti *platelet factor 3* (PF3) dalam sistem reaksi PTT.^{27,28,29,30,31}

Dari penelitian – penelitian di atas masih ada perbedaan titik tangkap atau mekanisme pengaruh HES terhadap fungsi koagulasi. Pengaruh HES terhadap fungsi koagulasi yang terbanyak disebutkan di literatur adalah mempengaruhi faktor VIII dan faktor von Willebrand yang merupakan faktor intrinsik, namun ada juga yang mengemukakan pengaruh terhadap faktor ekstrinsik.

Berdasarkan alasan diatas, kami meneliti pengaruh pemberian HES dengan berat molekul 40 kD dan 200 kD terhadap gangguan koagulasi, khususnya terhadap fungsi koagulasi yang akan mempengaruhi faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik pada pasien yang menjalani operasi dengan

perdarahan sampai 20% EBV. Selama ini belum ada penelitian yang membandingkan kadar Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV yang diberikan HES 40 kD atau HES 200 kD.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Dari pernyataan tersebut di atas dapat disusun suatu rumusan masalah yaitu :

- Apakah ada pemanjangan pada Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV setelah pemberian larutan HES 40 kD atau HES 200 kD ?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya pemanjangan Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV setelah pemberian larutan HES 40 kD dan larutan HES 200 kD

1.3.2. Tujuan Khusus

- Membuktikan pemanjangan nilai Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) sebelum dan sesudah pemberian larutan HES 40 kD pada pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV

- Membuktikan pemanjangan nilai Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) sebelum dan sesudah pemberian larutan HES 200 kD pada pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV
- Membandingkan pemanjangan nilai Plasma Protrombin Time (PT) setelah pemberian HES 40 kD atau HES 200 kD pada pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV
- Membandingkan pemanjangan nilai Partial Thromboplastin Time (PTT) setelah pemberian HES 40 kD atau HES 200 kD pada pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Aplikasi Klinis

Apabila dari penelitian ini ditemukan adanya perbedaan pengaruh antara pemberian larutan HES 40 kD dan larutan HES 200 kD terhadap Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada pasien dengan perdarahan, maka hasil tersebut dapat dipakai sebagai acuan dalam pemilihan larutan koloid pada operasi-operasi yang memiliki tendensi terjadinya perdarahan durante dan pasca operasi.

1.4.2. Pengembangan Ilmu

Hasil penelitian dapat dijadikan sumbangan data dalam mengungkapkan pengaruh pemberian larutan HES 40 kD dan larutan HES 200 kD terhadap pemanjangan faktor koagulasi, terutama Plasma Protrombin

Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada pasien dengan perdarahan.

1.4.3. Sebagai Dasar Penelitian Selanjutnya

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut untuk memperjelas mekanisme gangguan Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) setelah pemberian HES atau mengetahui dosis maksimal yang aman terhadap Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT)

1.5. ORIGINALITAS

Penelitian ini meneliti hal baru dimana dari penelitian sebelumnya belum pernah dibandingkan nilai PT dan PTT pada pasien yang menjalani operasi dengan perdarahan sampai 20% EBV setelah pemberian HES 40 kD dan 200 kD, pada penelitian ini ditambahkan analisa mengenai perubahan nilai PT dan PTT.

Tabel 1. Skema penelitian sebelumnya

No	Peneliti Sebelumnya	Pernyataan	Signifikansi
1	Tandl T dkk. Hydroxethyl 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. <i>Anesth Analg</i> 2003; 96 : 936-43.	HES 130 kD mempunyai efektifitas yang sama dalam mempertahankan hemodinamik dengan HES 200 kD, tetapi lebih baik daripada HES 70 kD ⁹	$p < 0,05$
2	Sibylle A dkk. Effects on Hydroxyethyl Starch Solution on Hemostasis. <i>Anesthesiology</i> 2005 ; 103 : 654-60.	HES mengganggu faktor koagulasi, terutama faktor VIII dan von Willebrand ¹²	$p < 0,05$
3	Arellano R dkk. A Triple-Blinded Randomized Trial Comparing The Hemostatic Effects of Large-Dose 10% Hydroxyethyl Starch 264/0,45 Versus 5% Albumin During Major Reconstructive Surgery. <i>Anesth Analg</i> 2005; 100 : p 1846-53.	Pemberian HES 260 kD dibanding albumin 5 % dalam dosis besar akan mengganggu faktor koagulasi, terutama faktor VIII ¹³	$p < 0,05$
4	Majdpour C dkk. Molecular Weight of Hydroxyethyl Starch : Is There an Effect on Blood Coagulation and Pharmacokinetics. <i>British Journal Anesthesia</i> 2005; 10 : p 1093-201.	Pemberian HES molekul besar (500 kD & 900 kD) mengganggu faktor intrinsik dan ekstrinsik pada babi ¹⁵	$p < 0,05$
5	Haisch G dkk. The Influence of Intravascular Volume Therapy with	Pemberian HES memper panjang waktu	$p < 0,05$

	a New Hydroxyethyl Starch Preparation (6% HES 130/0,4) on Coagulation in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. <i>Anesth Analg</i> 2001 ; 92 : p 565-71.	perdarahan pada pasien yang dilakukan bedah abdominal ¹⁷	
6	Gallandar RCG dkk. A Novel Hydroxyethyl Starch for Effective Perioperative Plasma Volume Substitution in Cardiac Surgery. <i>Can J Anesth</i> 2000 ; 47 : 12 : p 1207-15.	Pemberian HES memperpanjang waktu perdarahan pada pasien yang dilakukan operasi jantung ¹⁸	$p < 0,05$
7	Kostering H dkk. Effect of Expafusin (HES 40/0,5) on the Corpuscular Elements of Blood and Inhibitors of Blood Coagulation	Pemberian HES 40 kD memperpanjang fungsi koagulasi darah, tetapi masih dalam batas normal ¹⁹	$p < 0,05$
8	Neff TA dkk. Repetitive Large Dose Infusion of the Novel Hydroxyethyl Starch 130/0,4 in Patients with Severe Head Injury. <i>Anesth Analg</i> 2003 ; 93 : p 1453-9.	Pemberian HES 200 kD akan lebih menurunkan viskositas darah dari 130 kD. Pemberian HES sampai 50 cc/kgBB selama 2 hari berturut-turut tidak menyebabkan gangguan fungsi klirens kreatinin ²⁰	$p < 0,05$
9	Standl T dkk. Hydroxy ethyl starch (HES) 130/ 0,4 provider larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution volues than HES 70/0,5 or HES 200/0,5 in volunteers undergoing acute normovoume hemodilution. <i>Anesth Analg</i> 2003; 96: p 936– 43.	Pemberian HES 200 kD lebih baik dalam memperbaiki parameter hemodinamik dibanding HES 70 kD	$p < 0,05$

Proses koagulasi terdiri dari rangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor koagulasi darah, fosfolipid dan ion kalsium. Faktor koagulasi dinyatakan dalam angka romawi yang sesuai dengan urutan ditemukannya. Teori yang banyak dianut untuk menerangkan proses koagulasi adalah teori *cascade* atau *waterfall* yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davie dan Ratnoff. Menurut teori ini, tiap faktor koagulasi diubah menjadi bentuk aktif oleh faktor sebelumnya dalam rangkaian enzimatik. Hati adalah tempat sintesis semua faktor koagulasi kecuali faktor VIII. Nomenklatur faktor koagulasi fibrinogen (I), protrombin (II), tissue faktor (III), ion kalsium (IV), proaccelerin (V), faktor VI, proconvertin (VII), antihemofiliic faktor (VIII), plasma tromboplastin komponen (IX), faktor stuart (X), hegefan faktor (XII), fibrin stabilizing faktor (XIII).^{27,29,31}

Tabel 2. Karakteristik Faktor Koagulasi

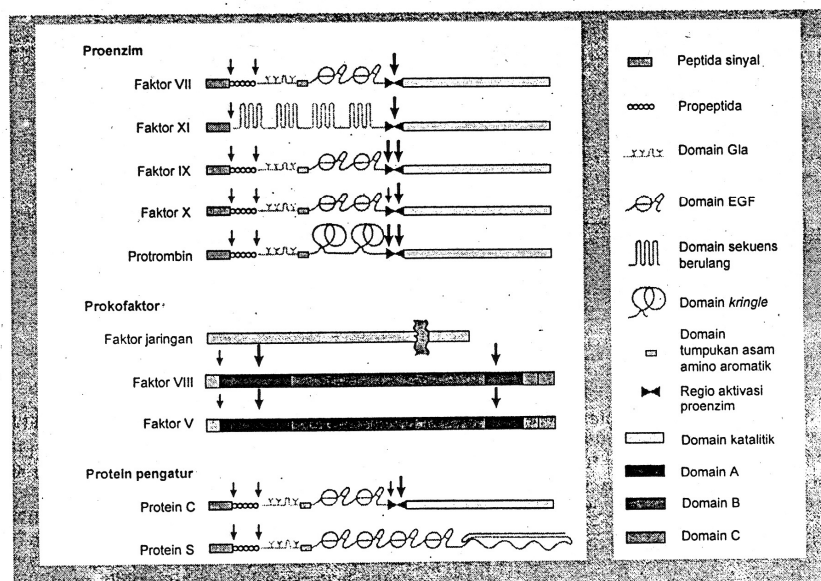
Factor	Molecular weight	Electrophoretic mobility	Plasma concentration	Adsorbed by	Presence in serum	Vitamin K dependent	Temp. and time for precipitation	Stability at 37°C
I (fibrinogen)	340 000	β -globulin	1.5–4.0 g/l	—	absent	No	56°C/10 min	Yes
II (prothrombin)	72 000	α -globulin	100–150 mg/l	Al(OH) ₃	trace to <10%	Yes	56°C/10 min	Yes
V	250 000	β -globulin	c 10 mg/l	—	absent	No	56°C/3 min	No
VII	45 000	α -globulin	c 0.5 mg/l	Al(OH) ₃	present	Yes	56°C, 5 min	Yes
VIII: C	c 300 000	?	?	—	absent	No	56°C/5 min	No
VIII: WF	polymers up to 20×10^6	β -globulin	c 10–15 mg/l	—	present	No	65°C/10 min	Yes
IX	55 000	α_1 -globulin	4–7 mg/l	Al(OH) ₃	present	Yes	56°C/10 min	Yes
X	55 000	α_1 -globulin	c 5 mg/l	Al(OH) ₃	present	Yes	56°C/20 min	Yes
XI	200 000	γ -globulin	c 5 mg/l	Celite	present	No	60°C/10 min	No
XII	80 000	β -globulin	c 20 mg/l	glass	present	No	65°C/10 min	Yes
XIII	320 000	β -globulin	10 mg/l	—	trace to <10%	No	56°C/20 min	Yes

Dikutip dari John & Pacic³⁰

Proses koagulasi dimulai melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik yang dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan faktor XII, XI, VIII, HMWK, PK, *platelet factor 3* (PF3) dan ion kalsium serta jalur ekstrinsik yang dicetuskan oleh tromboplastin jaringan dan melibatkan faktor VII dan ion kalsium. Kedua jalur ini akan bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan faktor X, V, PF3, protrombin dan fibrinogen. Jalur intrinsik meliputi kontak dan koagulasi kompleks aktivator faktor X. Adanya kontak antara faktor XII dengan permukaan asing seperti serat kolagen akan menyebabkan aktivasi faktor XII menjadi faktor XIIa. Dengan adanya kofaktor HMWK, faktor XIIa akan mengubah prekalikrein menjadi kalikrein yang akan meningkatkan aktivasi faktor XII selanjutnya dengan adanya kofaktor HMWK. Disamping itu kalikrein akan mengaktifkan faktor VII menjadi faktor VIIa pada jalur ekstrinsik, mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin pada sistem fibrinolitik, serta mengubah kininogen menjadi kinin yang berperan dalam reaksi inflamasi. Jadi aktivasi faktor XII disamping mencetuskan koagulasi baik jalur intrinsik maupun jalur ekstrinsik, juga mencetuskan sistem fibrinolitik dan kinin. Reaksi selanjutnya pada jalur intrinsik adalah aktivasi faktor XI menjadi faktor XIa oleh faktor XIIa dengan HMWK sebagai kofaktor. Faktor XIa dengan adanya ion kalsium akan mengubah faktor IX menjadi faktor IXa. Reaksi terakhir pada jalur intrinsik adalah interaksi nonenzimatik antara faktor IXa, PF3, faktor VIII dan ion kalsium membentuk kompleks yang mengaktifkan faktor X.^{28,29,31}

Jalur ekstrinsik terdiri dari reaksi tunggal dimana faktor VII akan diaktifkan menjadi faktor VIIa dengan adanya ion kalsium dan tromboplastin jaringan yang dikeluarkan oleh pembuluh darah yang luka. Jalur bersama meliputi pembentukan

prothrombin converting complex (protrombinase), aktivasi protrombin dan pembentukan fibrin. Reaksi pertama pada jalur bersama adalah perubahan faktor X menjadi faktor Xa oleh adanya kompleks yang terbentuk pada jalur intrinsik dan atau faktor VIIa dari jalur ekstrinsik. Faktor Xa bersama faktor V, PF3 dan ion kalsium membentuk *prothrombin converting complex* yang akan merubah protrombin menjadi trombin. Trombin merupakan enzim proteolitik yang mempunyai beberapa proteolitik yang mempunyai beberapa fungsi yaitu mengubah fibrinogen menjadi fibrin, mengubah faktor XIII menjadi faktor XIIIa, meningkatkan aktivitas faktor V dan faktor VIII merangsang reaksi pelepasan dan agregasi trombosit.^{30,31}



Gambar 2. Domain enzim, reseptor dan kofaktor koagulasi darah
Dikutip dari Pettit & Hoffbrand²⁸

Proses koagulasi diperkirakan dicetuskan secara *in vivo* oleh faktor jaringan yang ditemukan pada permukaan jaringan perivaskular terikat pada faktor koagulasi VIII. Hal ini mengaktifkan faktor VII yang kemudian mengaktifkan faktor IX dan X.

pada reaksi selanjutnya. Oleh karena itu perlu ada mekanisme kontrol untuk mencegah aktivasi dan pemakaian faktor koagulasi secara berlebihan yaitu melalui aliran darah, mekanisme pembersihan seluler dan inhibitor alamiah. Dalam keadaan normal plasma mengandung sejumlah protein yang dapat menghambat enzim proteolitik dan disebut sebagai inhibitor protease seperti antitrombin 3 (AT III), Alfa-2 makroglobulin, C1 esterase inhibitor, Alfa-1 antitripsin dan protein C. Antitrombin 3 memegang peranan penting dalam mekanisme kontrol karena disamping menghambat aktivitas trombin juga menghambat faktor XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIa, plasmin dan kalikrein. Antitrombin 3 disebut juga sebagai kofaktor heparin karena heparin tidak dapat bekerja tanpa Antitrombin 3. Sebaliknya akan diperbesar apabila terdapat heparin. Alfa-2 makroglobulin merupakan inhibitor protease yang paling luas spektrumnya dan membentuk kompleks dengan enzim proteolitik. C1 esterase inhibitor mempunyai fungsi untuk menghambat komponen pertama dari sistem komplemen dan menghambat faktor XIIa, XIa, kalikrein. Alfa-1 antitripsin adalah inhibitor protease yang paling tinggi kadarnya dalam plasma dan berperan dalam inaktivasi trombin. Protein C berperan dalam menginaktivasi faktor Va, VIIa dan apabila telah aktif akan memecah faktor Va dan VIIIa menjadi bentuk yang tidak aktif dengan adanya kofaktor protein S.^{28,30}

Inhibitor pertama yang bekerja adalah inhibitor jalur faktor jaringan yang terdapat dalam plasma dan trombosit dan terakumulasi pada lokasi cedera yang disebabkan oleh aktivasi trombosit lokal. *Tissue factor pathway inhibitor* menghambat faktor Xa dan VIIa serta faktor jaringan untuk membatasi jalur utama *invivo*. Terjadinya inaktivasi langsung trombin dan faktor protease serin lainnya oleh

inhibitor lain yang bersirkulasi diantara inhibitor – inhibitor tersebut, anti trombin merupakan yang paling kuat. Antirombin menginaktifkan protease serin dengan cara bergabung dengannya melalui ikatan peptida untuk membentuk kompleks dengan berat molekul besar yang stabil.^{28,31}

2.2 Prothrombin Time

Pemeriksaan masa prothrombin plasma (*Prothrombin Time / PT*) digunakan untuk menguji faktor koagulasi melalui jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu faktor koagulasi VII, X, V, protrombin dan fibrinogen selain itu juga memantau efek antikoagulan oral karena golongan obat tersebut menghambat pembentukan faktor pembekuan prohtrombin, VII, IX dan X. PT adalah waktu yang diperlukan untuk terbentuknya bekuan bila pada plasma sitrat ditambahkan thromboplastin jaringan. PT mengukur faktor koagulasi sistem ekstrinsik. Thromboplastin jaringan adalah ekstrak dari lipoprotein yang larut dalam air dan berasal dari jaringan mamalia. Prothrombin adalah protein yang diproduksi oleh hati yang bergantung pada intake dan absorpsi vitamin K.^{31,32}

Pemanjangan PT terjadi pada menurunnya aktivitas faktor ekstrinsik, pemakaian heparin, hasil degradasi fibrin-fibrinogen dan terdapatnya inhibitor patologik. Penyebab kelainan tersering adalah penyakit hati, pemberian walfarin dan defisiensi vitamin K. Pertama kali diperkenalkan oleh Armand Quick pada tahun 1935. Harga normal 11-13 detik. Prinsip pemeriksaan adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila ke dalam plasma yang diinkubasi pada suhu 37°C selama 3-5 menit ditambahkan reagen tromboplastin jaringan dan ion kalsium. Nilai normal

tergantung dari reagen, cara pemeriksaan dan alat yang digunakan. Pada prinsipnya kalsium dalam darah berikatan dengan sodium sitrat untuk mencegah koagulasi. Prosedur pemeriksaan dengan cara dipusingkan 2500 RPM selama 10 menit.^{31,32}

Hasil dari pemeriksaan PT dapat berupa detik ataupun rasio dimana rasio didapatkan dari perbandingan antara PT penderita dengan PT kontrol. Aktivitas protrombin dapat ditentukan dengan menggunakan kurva standard dan dinyatakan dalam persen. Selain itu juga didapatkan hasil menggunakan indeks yaitu perbandingan antara PT kontrol dengan PT penderita yang dinyatakan dalam persen. Data primer didapat dengan mencatat koagulasi sistem reaksi PT dalam detik. Melihat besarnya variasi penentuan PT, sistem pelaporan ini dapat memberikan hasil yang sulit diperbandingkan antara satu laboratorium ke laboratorium yang lain.^{28,31}

Terdapat 3 cara pelaporan yaitu *prothrombine time in percent*, *prothrombine ratio* (PR) dan *international normalized ratio* (INR). Kebanyakan negara Eropa melaporkan PT dalam persen. Kurva kalibrasi dibuat dengan menggunakan *pooled* plasma sitrat “normal” atau plasma kalibrator. Hasil yang didapat diplot pada kertas grafik semi resiproksal. Kurva kalibrasi dipakai untuk menyatakan masa pembekuan plasma penderita dibandingkan dengan plasma *pooled* normal dan dinyatakan dalam persen normal.^{27,28,31}

Prothrombin Time Ratio (PR)

$$PR = \frac{\text{Prothrombin Time Penderita}}{\text{Prothrombin Time Plasma Normal}}$$

International normalized ratio (INR)

$$INR = PR^{ISI}$$

INR adalah PR yang didapatkan dari penggunaan *primary international reference* thromboplastin. Untuk menghitung INR dari thromboplastin yang dipakai diperlukan nilai *International Sensitivity Index* (ISI) dari thromboplastin yang bersangkutan dan instrumen yang dipakai.³¹

Nilai INR berkaitan dengan nilai rasio PT pasien sesuai standar ISI (*International Sensitivity Index*), dengan rumus power :

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{PT Pasien}}{\text{PT Rata - rata normal}} \right)^{\text{ISI}}$$

Nilai PT didapatkan dari 2 tromboplastin yang digabungkan melalui log – log graph paper, yang kemudian dibuat garis regresinya. Kemiringan garis ini, diberikan sesuai nilai referensi tromboplastin.³¹

2.3 Partial Thromboplastin Time

Pemeriksaan masa tromboplastin partial teraktivasi (Partial Thromboplastin Time / PTT) digunakan untuk menguji faktor koagulasi melalui jalur intrinsik dan jalur bersama yaitu faktor pembekuan XII, prekalkrein, kininogen, XI, IX, VIII, X, V, protrombin dan fibrinogen. Partial thromboplastin adalah campuran fosfolipid yang merupakan pengganti *platelet faktor 3* (PF3) dalam sistem reaksi PTT. Bila campuran plasma sitrat dan partial thromboplastin ditambah dengan larutan yang mengandung ion kalsium, maka terjadi pembekuan. Pemeriksaan PTT dapat mendeteksi defisiensi faktor intrinsik, inkubasi faktor antikoagulan dan monitoring terapi heparin. Harga normal PTT 21-35 detik.^{27,29,31,32}

Pemeriksaan dilakukan dengan cara mengambil 3 cc darah vena dengan ditambahkan antikoagulan berupa sodium sitrat. Prinsip pemeriksaan adalah

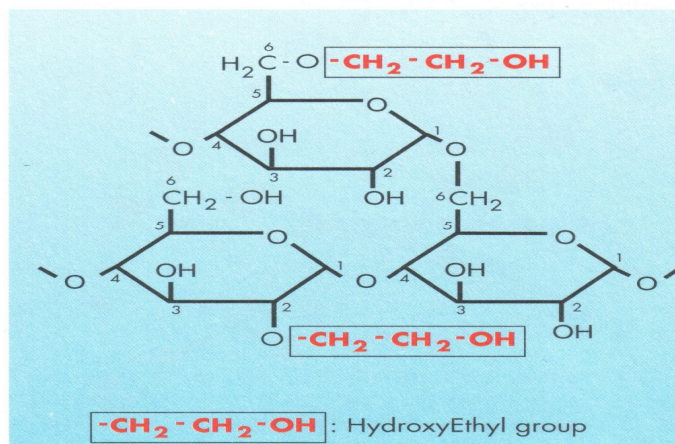
mengukur lamanya terbentuk bekuan bila ke dalam plasma ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan aktivator serta ion kalsium pada suhu 37°C. Reagens tromboplastin parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti *platelet factor 3*. Nilai normal tergantung dari reagens, cara pemeriksaan dan alat yang dipakai.^{28,31,32}

Pemanjangan nilai PTT terjadi pada hemofilia A, hemofilia B, defisiensi vitamin K, terapi heparin, terapi walfarin, terapi streptokinase, penyakit hati, hipofibrinogenemia, DIC. Pemendekan nilai PTT terjadi pada kanker, perdarahan akut, fase awal DIC. Apabila didapatkan hasil yang memanjang bila didapatkan kekekuran faktor pembekuan di jalur intrinsik dan bersama atau bila terdapat inhibitor. Hal – hal yang perlu diperhatikan pada pemeriksaan hemostasis, dalam hal ini faktor – faktor pembekuan antara lain adalah penggunaan antikoagulan yang biasa dipakai adalah natrium sitrat, penampung untuk menghindari aktivasi faktor pembekuan maka dianjurkan memakai penampung plastik atau gelas, menggunakan jarum besar (paling kecil no 20).³¹

2.4. Hidroxyethyl Starch (HES)

Hidroxyethyl Starch (HES) merupakan kelompok senyawa yang didapatkan dari kanji hidroksietil (diperoleh dari jagung). Hidroksietil ditentukan dari derajat substitusi (0,45 - 0,7) dan substitusi karbon pada molekul glukosa (C2, C3 dan C6). Sifat – sifat farmakokinetik ditentukan oleh derajat dan tipe hidroksietilasi, sedangkan efek samping akan meningkat sebanding dengan berat molekul. Waktu paruh senyawa – senyawa tersebut sulit ditentukan, sebab berat molekul yang tertulis mewakili berat molekul rata – rata larutan yang sangat heterogen di mana molekul

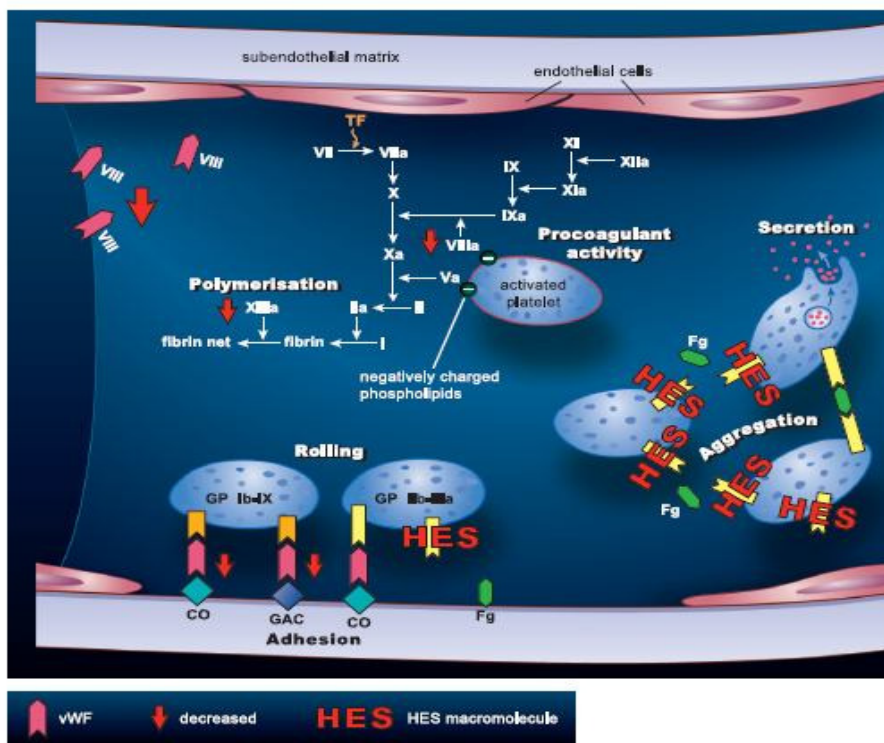
kecil akan lebih cepat mengalami hidrolisis dibandingkan dengan berat molekul besar. Waktu paruh produk – produk ini juga tergantung pada derajat hidroksietilasi dengan laju eliminasi tertinggi untuk derajat substitusi 0,45. Senyawa – senyawa dengan substitusi tinggi, dieliminasi lebih banyak oleh sistem retikuloendotelial dan membawa risiko akumulasi jaringan.^{5,6,7,13}



Gambar 4. Struktur dari Polisakarida HES
Dikutip Dari Sibylle A, Kozek-Langenecker¹³

Efek samping HES yang menguntungkan adalah pada tekanan onkotik koloid, dimana HES mempunyai kemampuan meningkatkan tekanan onkotik. Efek pada volume darah, dimana semua HES dapat meningkatkan volume darah namun tingkatan dan durasi efek ini bervariasi tergantung pada berat molekulnya. Efek menyempal, pada penelitian Zikiria dkk pada tikus dengan kerusakan endotel akibat terbakar menunjukkan bahwa fraksi HES dengan berat molekul antara 100 – 300 KD sama seperti HES berat molekul 200 KD bertindak sebagai penyempal lebih baik daripada HES berat molekul < 50 KD atau > 300 KD. Efek pada aliran darah regional yaitu mengembalikan aliran darah regional seperti splancnic dan ginjal. Efek

mikrosirkulasi, berbeda untuk berbagai macam HES karena menurunkan viskositas, mengganggu *formasi rouleaux* dan menurunkan daya adesif leukosit berdasarkan berat molekulnya. HES menurunkan deformasi trombosit dan menurunkan agregasi trombosit. Efek samping HES yang merugikan antara lain tergantung dari berat molekul yang meliputi reaksi anafilaktik, pruritus, akumulasi dalam jaringan, pembatasan penggunaan pada gagal ginjal.^{7,9,13}



Gambar 5. HES pada hemostasis
Dikutip Dari Sibylle A, Kozek-Langenecker¹³

HES mempengaruhi sistem koagulasi melalui dilusi faktor – faktor koagulasi yang meliputi penurunan pada vWF dan kemudian akan menyebabkan penurunan pada adesi trombosit. Penelitian HES melaporkan peningkatan perdarahan, berhubungan dengan penurunan vWF. Fibrin dapat menurun sebagai akibat

polimerisasi fibrin yang dipercepat. Penggunaan HES berulang dengan dosis kecil menyebabkan gangguan hemostasis dan dihubungkan dengan manifestasi perdarahan. Efek yang merugikan pada koagulasi lebih sering diamati sesudah penggunaan berulang HES dengan BM tinggi. Sedangkan derajat substitusi berpengaruh terhadap proses ekskresi ke ginjal, semakin kecil derajat substitusi semakin cepat untuk terjadinya metabolisme sehingga semakin cepat diekskresi ke ginjal.^{7,8,10,13}

HES adalah suatu polisakarida kompleks, yang tersedia dalam bentuk berat molekul besar (≥ 400 KD), molekul sedang (200-400 KD), molekul kecil (< 200 KD) biasa digunakan sebagai pengganti plasma. Pada molekul kecil efek samping berupa perdarahan relatif lebih kecil dibandingkan dengan molekul sedang maupun besar. HES dan albumin merupakan koloid yang sering digunakan selama masa perioperatif. Idealnya dalam pemilihan koloid tersebut berdasarkan resiko relatif dan keuntungan untuk masing – masing pasien. Walaupun, masalah ekonomi menjadi masalah penting dalam pemilihan dua koloid tersebut. Akan tetapi apabila dilihat dari biaya, HES lebih murah dibandingkan albumin.^{9,13}

Pengaruh dari HES dalam hemostasis dipengaruhi oleh beberapa hal : Efek dilusi yang mengiringi perubahan dalam viskositas darah dan jumlah platelet, Aktivasi dari faktor pembekuan dan fibrinolisis, Pengaruh dari fungsi platelet. Penggunaan HES menurut rekomendasi ($1.2 \text{ g. Kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) akan memberikan efek minimal terhadap proses koagulasi.^{12,13}

Kozek-Langenecker dan Arellano et al menyatakan bahwa HES menurunkan faktor VIII dan faktor von Willebrand. Hal ini akan menyebabkan penurunan fungsi

koagulasi terutama faktor intrinsik. Kozek-Langenecker dan Arellano et al melakukan penelitian pada pasien yang menjalani operasi mayor yg diberikan HES dalam dosis besar sampai 30 cc/kgBB dengan metode eksperimental.^{12,13,14}

Wettstein et al menyatakan bahwa pada perdarahan akan terjadi penurunan faktor XIII dan trombin, penurunan thrombin ini akan menyebabkan penurunan fungsi koagulasi terutama faktor intrinsik. Wettstein melaporkan dari 226 pasien yang menjalani operasi elektif dengan ASA I & II, 8,8% pasien mengalami perdarahan terus menerus dan setelah diperiksa kadar faktor XIII (faktor intrinsik) menurun pada pasien – pasien ini.¹⁵

Madjpur et al melaporkan pemberian HES dengan berat molekul tinggi menurunkan fungsi koagulasi pada babi yang diberi HES dengan berat molekul 500 kD dan 900 kD. Madjpur menyatakan penggunaan HES dengan berat molekul besar akan menurunkan fungsi koagulasi (faktor ekstrinsik dan intrinsik) dan memperpanjang waktu paruh dalam darah.¹⁶

Huraux et al, Haisch et al dan Gallandar et al menyatakan bahwa pemberian HES 30 cc/kgBB/hari memperpanjang waktu perdarahan pada pasien yang menjalani pembedahan mayor di abdomen dan operasi bedah jantung dengan menggunakan HES 130 kD dibandingkan dengan gelatin.^{17,18,19} Huraux melaporkan terjadi penurunan fungsi koagulasi pada pemberian HES sampai 30 cc/kgBB/hari memperpanjang waktu perdarahan.¹⁹

Kostering et al melakukan penelitian terhadap efek HES 40 kD terhadap fungsi koagulasi pada 32 orang. Kostering melaporkan bahwa tidak ada perubahan terhadap fungsi koagulasi.²⁰

Neff et al menyatakan bahwa penggunaan HES akan menurunkan viskositas darah. Neff melakukan penelitian pada pasien dengan cedera kepala berat yang diberikan HES 130 kD dan 200 kD, dimana dilaporkan pemberian HES 200 kD akan lebih menurunkan viskositas darah dan lebih mempengaruhi rheologi darah. Neff juga menyatakan bahwa pemberian HES sampai 50 cc/kgBB selama 2 hari berturut-turut pada pasien cedera kepala tidak menyebabkan gangguan fungsi klirens kreatinin dan aman bagi fungsi ginjal pasien.²¹

Standl T et al dan Holman J menyebutkan berat molekul HES berpengaruh terhadap berat ringannya gangguan koagulasi, dimana semakin kecil berat molekul semakin kecil risiko untuk terjadinya gangguan koagulasi yang akan mempengaruhi faktor ekstrinsik dan intrinsik.^{22,23} Derajat substitusi berpengaruh terhadap proses ekskresi ke ginjal, semakin kecil derajat substitusi semakin cepat untuk terjadinya metabolisme sehingga semakin cepat diekskresi ke ginjal.^{24,25,26}

Larutan HES 40 kD, derajat substitusi 0,5-0,55 (Expafusin)

Terdiri dari Na⁺ 138 mmol/L, K⁺ 4 mmol/L, Ca²⁺ 1,5 mmol/L, Cl⁻ 125 mmol/L, Lactat⁻ 20 mEq/L. Pemakaian maksimal ± 20 cc/kgBB/hari atau sama dengan ± 1,2 gram HES/kgBB/hari atau 1500 cc/70 kg pasien. Infus rate 0,25 cc/kgBB/menit, sama dengan 12,5-25 cc/menit 1000 cc dalam 40-80 menit pada dewasa.²⁰

Larutan HES 200 kD, derajat substitusi 0,4-0,55 (Haes Steril)

Terdiri dari Na⁺ 154 mmol/L, Cl⁻ 154 mmol/L. Dosis harian sampai 20 cc/kg BB/hari = 1500 cc/kgBB/hari biasanya antara 500-1000 cc/hari.²⁵

Larutan HES 200 kD, derajat substitusi 0,5-0,55 (Fima HES)

Terdiri dari Na^+ 138 mmol/L, K^+ 4 mmol/L, Ca^{2+} 1,5 mmol/L, Cl^- 125 mmol/L, Lactat^- 20 mmol/L. Pemakaian maksimal \pm 20 cc/kgBB/hari sama dengan \pm 1,2 gram HES/kgBB/hari atau 1500 cc/70 kg pasien.²⁵

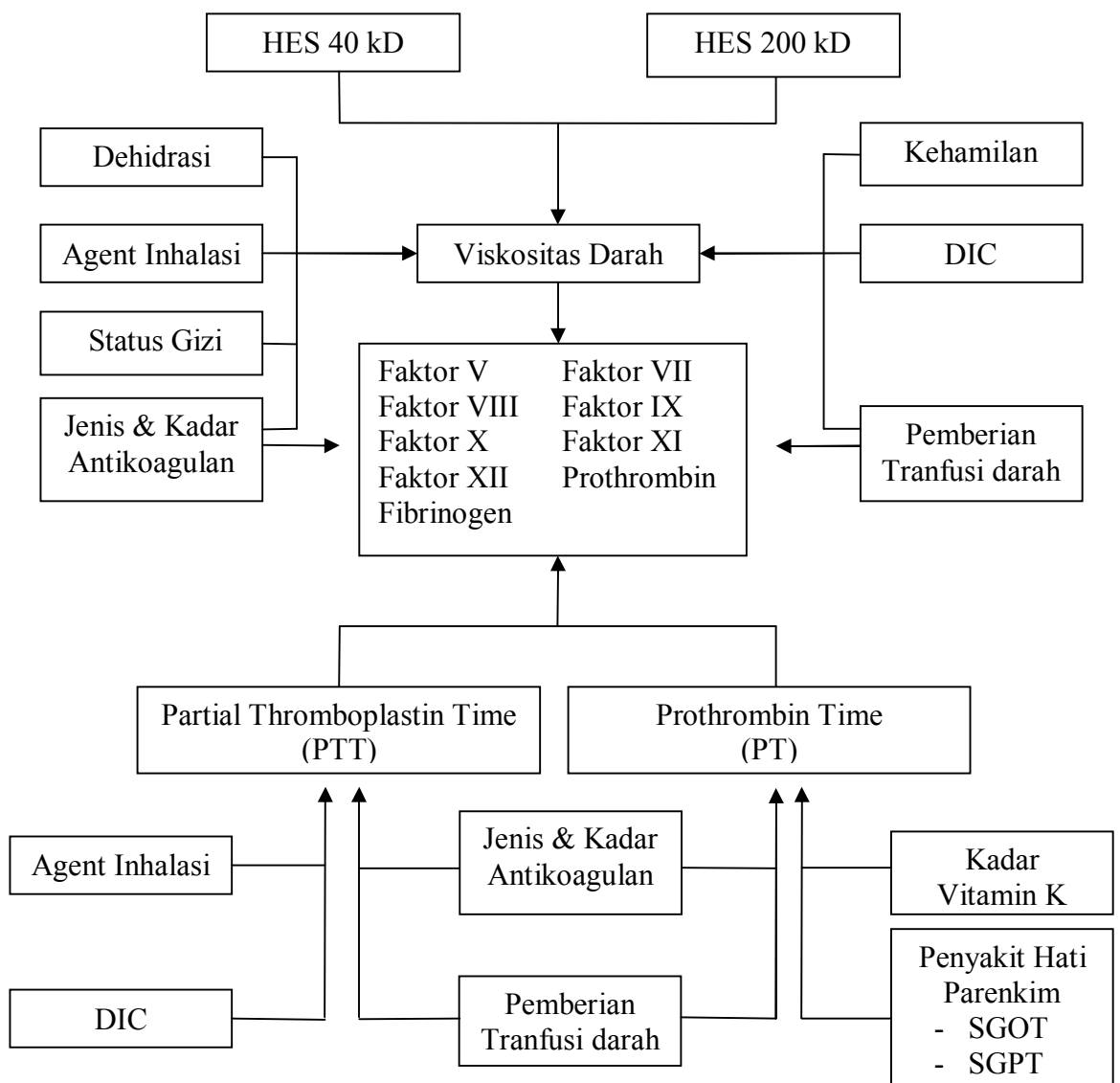
Indikasi pemberian per infus :^{5,6,7,8,10,25}

- Pada syok hemorrhagik seperti pada operasi, trauma, luka bakar: sampai 20 cc/kgBB/jam, 0,33 ml/kg BB/menit , 1500 ml/75 kg/jam, 25cc/75 kg menit
- Pada syok septik dan karena terbakar
- Substitusi volume koloid
- Terapi dan profilaksis hipovolemia
- Kondisi dimana permeabilitas membran kapiler meningkat

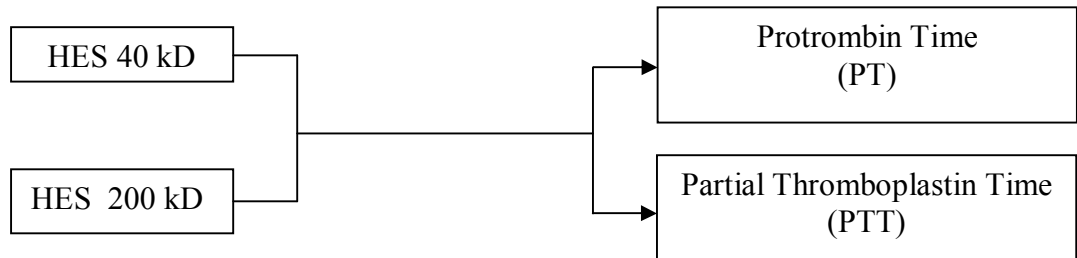
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

- HES 200 kD akan memperpanjang Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) lebih besar daripada HES 40 kD

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang lingkup penelitian

Bidang Anestesiologi

4.2. Waktu dan tempat penelitian

Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang dan tempat melaksanakan pemeriksaan laboratorium di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian dari tanggal 14 – 28 November 2008.

4.3. Jenis dan rancangan penelitian

Jenis penelitian adalah *single blind randomized controlled trial* dengan metode randomisasi dengan tabel random.

4.4. Populasi Target

Populasi target penelitian adalah pasien operasi.

4.5. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah pasien operasi elektif di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi.

4.6. Sampel

Sampel penelitian adalah pasien yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

Kriteria inklusi :

1. Usia 16 - 45 tahun
2. Status fisik ASA I-II
3. Menjalani operasi dengan anestesi umum
4. Lama operasi 1 – 3 jam
5. Pasien dengan perdarahan 10 – 20% *estimated blood volume (EBV)*
6. Berat badan normal
7. Bersedia ikut dalam penelitian

Kriteria eksklusi :

1. Pasien dengan kontra indikasi pemakaian obat anestesi yang digunakan yaitu isofluran, thiopental, atrakurium besilat dan tramadol
2. Pasien yang mengkonsumsi obat-obatan antikoagulan
3. Pasien dengan kadar trombosit $< 100.000 / \mu\text{L}$
4. Pasien dengan kadar SGOT $> 50 \text{ I/U}$ dan SGPT $> 100 \text{ I/U}$
5. Pasien yang mendapat pemberian tranfusi darah selama perlakuan
6. Pasien dengan penyakit perdarahan
7. Pasien dengan kehamilan

Besar sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus.²²

$$N1 = N2 = \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d} \right)^2$$

N : jumlah sampel

Sd : perkiraan simpang baku PT dan PTT = 13,1³⁴

d : selisih rerata kedua kelompok = 9 (*clinical judgement*)

α : tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) \rightarrow 5 % maka $Z\alpha = 1,96$

β : tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan tipe II) = 10 % maka $Z\beta = 1,282$ (*power 90%*)

Pada penelitian ini ditetapkan α (tingkat kemaknaannya) = 0,05 dan β (power) = 0,9, dimana $Z\alpha$ untuk dua arah = 1,960 dan $Z\beta = 1,282$ (dari tabel).

S adalah simpang baku yang diharapkan, dan **d** adalah perbedaan klinis, dimana nilai ini ditetapkan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

Nilai S didapatkan $48,7 \pm 13,1$ detik (dari kepustakaan no. 34), dan nilai **d** didapatkan 9 (dari *clinical judgement*).

Dari perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel : N = 22,26 orang.

Dalam penelitian ini akan digunakan sampel sebesar 23 orang

Total sampel adalah 46 orang dibagi menjadi 2 kelompok

Kelompok I (kelompok HES 40 kD) : 23 orang

Kelompok II (kelompok HES 200 kD) : 23 orang

4.7. Cara Sampling

Metoda pengambilan sampling dengan randomisasi dengan *single blind* dengan tabel random.

4.8. Definisi Operasional

1. Pemberian larutan HES 40 kD

Merupakan variabel bebas dengan skala nominal, dimana HES 40 kD sebagai cairan substitusi diberikan pada subyek kelompok I, digunakan bila terdapat perdarahan selama operasi. Penggunaan dibatasi sesuai dosis maksimal yaitu 20 cc/kgBB/hari dan diberikan untuk mengganti perdarahan 10 – 20 % EBV

2. Pemberian larutan HES 200 kD

Merupakan variabel bebas dengan skala nominal, dimana HES 200 kD sebagai cairan substitusi diberikan pada subyek kelompok II, digunakan bila terdapat perdarahan selama operasi. Penggunaan dibatasi sesuai dosis maksimal yaitu 20 cc/kgBB/hari dan diberikan untuk mengganti perdarahan 10 – 20 % EBV

3. Plasma Protrombin Time (PT)

Merupakan variabel tergantung dengan skala rasio, dimana merupakan pengukuran terhadap faktor koagulasi VII, X, V, protrombin dan fibrinogen yang ditetapkan dengan metoda *prothrombin time ratio* dengan reagen Neoplastine CL Plus dan dinyatakan dengan nilai detik.

4. Partial Thromboplastin Time (PTT)

Merupakan variabel tergantung dengan skala rasio, dimana merupakan pengukuran terhadap faktor koagulasi XII, prekalkrein, kininogen, XI, IX, VIII, X, V, protrombin dan fibrinogen yang ditetapkan dengan metoda *partial thromboplastin ratio* dengan reagen CK Prest dan dinyatakan dengan nilai detik.

4.9. Bahan dan Alat Penelitian

❖ Bahan & alat yang digunakan untuk pengambilan sampel sebelum perlakuan

- spuit 3 cc
- tabung *vacuum* plastik
- *citrate anticoagulant* 3,8 %

❖ Bahan & alat yang digunakan selama perlakuan

- Mesin anestesi
- Isofluran
- Thiopentone
- Atracurium besilat
- Tramadol
- Larutan HES 40 kD dan HES 200 kD

❖ Bahan & alat yang digunakan untuk pengambilan sampel sesudah perlakuan (15 menit dan 4 jam setelah perlakuan)

- spuit 3 cc

- tabung *vacuum* plastik
- *citrate anticoagulant* 3,8 %

❖ **Bahan & alat yang digunakan untuk persiapan sampel**

- Alat *Centrifuge* darah (alat pemusing)

❖ **Bahan & alat yang digunakan untuk prosedur pemeriksaan koagulasi**

1. Reagen Neoplastine CL Plus untuk PT dan CK Prest untuk PTT
2. Plasma kontrol : STA CaCl₂ 0,0025 M, Coag Control N + P atau System Control N + P
3. Natrium sitrat 0,11 atau 0,13 mol/L (3,2 atau 3,8 %) dari sampel darah atau tube evakuasi
4. Air distilasi bebas pengawet atau air deionisasi
5. Tube plastik
6. Alat pipet yang dapat mengukur dengan akurat 1 dan 0,1 mL.

4.10. Cara kerja

4.10.1. Pengambilan Sampel

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan prabedah di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, berdasarkan kriteria yang telah 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 2 kelompok yaitu kelompok I : larutan HES 40 kD, kelompok II : larutan HES 200 kD sehingga masing-masing kelompok berjumlah 23 orang.

Semua pasien dipuasakan 6 jam sebelum operasi, kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan RL sebelum induksi. Sampel diambil dari akses jalur pembuluh darah vena perifer sebanyak 3 cc. Sampel dimasukkan tabung *vacuum* plastik yang sudah berisi *citrate anticoagulant*. Sampel segera dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi sebagai sampel sebelum perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan PT dan PTT.

Saat operasi semua pasien diinduksi dengan thiopentone 5 mg/kgBB, setelah reflek bulu mata hilang diberikan atracurium besilat 0,5 mg/kgBB, kemudian dilakukan intubasi endotrakea dan dilanjutkan penggunaan isoflurane sebagai agen anestesi. Untuk cairan rumatan anestesi pada kedua kelompok mendapat perlakuan berbeda, kelompok I menggunakan larutan HES 40 kD sebagai pengganti kehilangan darah sampai dengan operasi berakhir, sedangkan kelompok II menggunakan larutan HES 200 kD sebagai pengganti kehilangan darah sampai dengan operasi berakhir. Kedua kelompok dapat diberikan penambahan obat pelumpuh otot atracurium besilat 0,2 mg/kgBB bila diperlukan dan pemberian tramadol sebagai analgetik intravena rumatan. Kurang lebih 15 menit setelah pemberian larutan HES, sampel darah pada kedua kelompok perlakuan diambil, sebanyak 3 cc, dimasukkan ke dalam tabung *vacuum* plastik yang sudah berisi *citrate anticoagulant*. Sampel segera dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi sebagai sampel sesudah perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) 4 jam sesudah perlakuan diambil kembali darah sebanyak 3 cc dimasukkan ke dalam tabung *vacuum* plastik yang sudah berisi *citrate anticoagulant*.

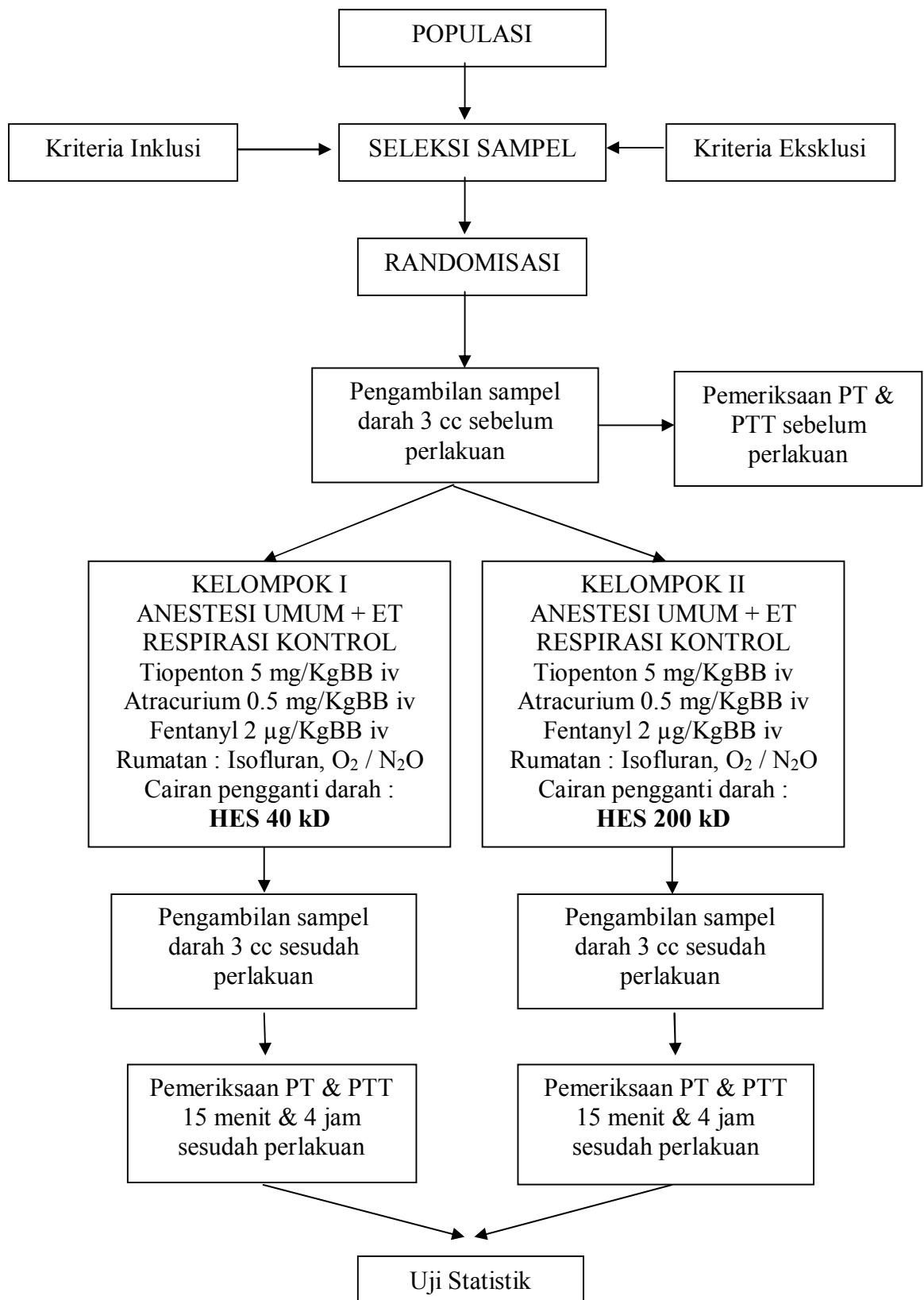
4.10.2. Persiapan Sampel³²

1. Beri label PT dan PTT pada masing – masing tabung
2. Hangatkan kalsium klorida pada 37° C
3. Hangatkan 0,1 mL Actin FS selama 1 menit pada suhu 37° C (campur sebelum digunakan)
4. Letakkan pipet kedalam tube koagulasi

4.10.3. Langkah-langkah Pengukuran³²

Hasil dari tes dilaporkan sebagai PT dan PTT dalam detik. Hasil ini seharusnya dapat dihubungkan dengan kisaran normal PT dan PTT pada setiap laboratorium. Nilai kontrol untuk sistem tes tidak pernah digunakan bila kisaran normal. Hasil PT dan PTT yang dilaporkan dapat menyebabkan interpretasi yang salah.

4.11. Alur Penelitian



4.12. Analisis Data

Setelah data terkumpul, dilakukan editing, koding dan *entry* ke dalam file komputer, kemudian dilakukan *cleaning data*. Analisis deskriptif dilakukan dengan menghitung proporsi gambaran karakteristik responden menurut kelompok perlakuan (HES 40 kD dan HES 200 kD). Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Pembuatan grafik dengan box-plot dilakukan pada gambaran nilai PT dan PTT menurut kelompok perlakuan (HES 40 kD dan HES 200 kD). Dari hasil uji normalitas data, hasil dengan distribusi normal dilakukan pengujian dengan uji *independent t-test*. Hasil dengan distribusi tidak normal dilakukan uji non parametrik *Mann-Whitney*. Semua uji analitik menggunakan $\alpha \leq 0.05$ dengan interval kepercayaan 95% dan menggunakan software SPSS 11.5

4.13. Etika penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Ketua Bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini sudah memperoleh ijin dari Komisi Etik & Penelitian FK UNDIP / RSUP dr. Kariadi. Penelitian ini juga sudah mendapat ijin dari dekan FK UNDIP dan Direktur RSUP dr. Kariadi. Setiap pasien yang dilakukan penelitian telah dimintakan persetujuan. Bila terjadi perdarahan masif, udem paru pada pasien pada waktu penelitian, segala biaya perawatan dan pengobatan akan ditanggung oleh peneliti.

BAB V
HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada 46 orang penderita laki-laki dan perempuan dengan status fisik ASA I dan II yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu, yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok A 23 penderita Kelompok HES 40 KD kelompok B 23 orang Kelompok HES 200 KD.

Tabel 3. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	HES 40 KD (n=23)	HES 200 KD (n=23)	Uji statistik	p
1. Umur (Tahun)	41,61 ± 13,65	43,56 ± 12,76	Indep. -t test	0,618
2. Jenis kelamin (%)				
- Laki-laki	11 (47,82)	13 (56,52)	Mann	0,559
- Perempuan	12 (52,18)	10 (43,48)	Whitney	
3. Berat badan (Kg)	56,30 ± 7,72	57,95 ± 7,91	Indep.-t test	0,477
4. Tinggi badan (Cm)	157,26 ± 3,91	157,78 ± 3,27	Indep.-t test	0,626
5. Status ASA (%)				
- ASA I	18 (78,26)	15 (65,21)	Mann	0,331
- ASA II	5 (21,74)	8 (34,79)	Whitney	
6. Tek. darah sistolik (mmHg)	127,73 ± 5,31	127,52 ± 7,61	Indep.-t test	0,911
7. Tek. darah diastolik (mmHg)	7,21 ± 6,70	76,73 ± 5,94	Indep.-t test	0,799
8. Tek. arteri rata-rata (mmHg)	93,91 ± 5,98	93,52 ± 6,14	Indep.-t test	0,828
9. Laju Jantung	94,13 ± 8,42	93,04 ± 8,48	Indep.-t test	0,665
10. Saturasi O ₂ (%)	98,67 ± 1,05	98,58 ± 1,21	Indep.-t test	0,804
11. Jumlah trombosit	196.42 ± 14.62	193.89 ± 15.80	Indep.-t test	0,576
12. SGOT (U/I)	25,56 ± 3,86	88,91 ± 11,17	Indep.-t test	0,288
13. SGPT (U/I)	49,17 ± 6,45	26,22 ± 4,54	Indep.-t test	0,604
14. Lama Operasi (Menit)	85,21 ± 12,10	50,30 ± 6,38	Indep.-t test	0,553
15. Jenis Operasi (%)				
- Orif	6 (26,1)	9 (39,1)	Mann	0,769
- Excisi Mammae	6 (26,1)	4 (17,4)	Whitney	
- Sub Total Thyroidektomi	5 (21,7)	5 (21,7)		
- Laparatomi Eksplorasi	6 (26,1)	5 (21,7)		
16. Perdarahan (cc)	651,52 ± 61,58	676,30 ± 56,75	Indep.-t test	0,163

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes & Mann Whitney, dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

Untuk data nominal meliputi jenis kelamin, status ASA dan jenis operasi menggunakan uji Mann Whitney. Untuk data rasio meliputi variabel umur, berat badan, tinggi badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rata-rata, laju jantung, saturasi oksigen, jumlah trombosit, SGOT, SGPT, lama operasi dan jumlah perdarahan selama operasi menggunakan *independent t-test*.

Data umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, status ASA, jumlah trombosit, SGOT, SGPT dan jenis operasi diambil 1 hari sebelum operasi saat dilakukan premedikasi. Tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rata – rata, laju jantung dan saturasi O₂ diambil sesaat sebelum operasi dimulai. Data lama operasi dan jumlah perdarahan diambil sesudah operasi berakhir.

Dari tabel 3 mengenai karakteristik penderita kedua kelompok dapat kita lihat bahwa dari uji statistik yang dilakukan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) untuk semua variabel yaitu jenis kelamin, status ASA, jenis operasi, umur, berat badan, tinggi badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rata-rata, laju jantung, saturasi oksigen, jumlah trombosit, lama operasi dan jumlah perdarahan selama operasi.

Data tabel 4 diambil saat cairan HES mulai diberikan (menit ke-0) sampai 45 menit sesudah pemberian cairan HES. Pada tabel 4, dinyatakan bahwa tekanan darah arteri rata – rata selama pemberian perlakuan tidak terdapat perbedaan secara bermakna dari kedua kelompok ($p > 0,05$). Nilai pada tabel di atas dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku dengan kisaran.

Tabel 4. Tekanan Arteri rata-rata Selama Pemberian Infus Kelompok HES 40 KD dan Kelompok HES 200 KD

Tekanan Arteri rata-rata Menit ke	HES 40 KD (mmHg)	HES 200 KD (mmHg)	<i>p</i>
0	78,96 ± 4,25	78,95 ± 5,25	0,24
5	80,78 ± 5,06	82,73 ± 7,08	0,28
10	82,60 ± 4,77	84,82 ± 5,69	0,15
15	85,08 ± 4,43	86,52 ± 5,74	0,34
20	88,17 ± 3,48	89,56 ± 4,19	0,22
25	92,30 ± 2,89	93,21 ± 2,59	0,26
30	93,13 ± 2,22	93,82 ± 2,10	0,28
35	93,04 ± 2,22	93,65 ± 2,10	0,34
40	93,60 ± 1,82	94,00 ± 1,85	0,47
45	93,39 ± 2,08	93,82 ± 2,12	0,48

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

Data tabel 5 diambil saat cairan HES mulai diberikan (menit ke-0) sampai 45 menit sesudah pemberian cairan HES. Pada Tabel 5, dinyatakan bahwa laju jantung selama pemberian perlakuan dari tidak terdapat perbedaan secara bermakna dari kedua kelompok ($p > 0,05$). Nilai pada tabel di atas dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku dengan kisaran

Tabel 5. Laju Jantung Selama Pemberian Infus Kelompok HES 40 KD dan Kelompok HES 200 KD

Laju Jantung Menit ke	HES 40 KD (x/menit)	HES 200 KD (x/menit)	<i>p</i>
0	95,91 ± 7,70	95,35 ± 7,70	0,805
5	94,13 ± 8,42	93,04 ± 8,48	0,665
10	90,60 ± 7,86	89,08 ± 7,56	0,507
15	89,47 ± 5,02	88,04 ± 5,15	0,344
20	87,04 ± 4,16	86,47 ± 4,09	0,645
25	86,60 ± 4,09	86,86 ± 3,87	0,826
30	86,86 ± 4,11	86,65 ± 3,89	0,855
35	87,17 ± 3,82	87,08 ± 3,52	0,936
40	87,47 ± 3,72	87,17 ± 3,47	0,776
45	87,21 ± 3,75	87,00 ± 3,37	0,837

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

Tabel 6. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Preoperasi dan Sesudah 15 Menit Pada Kelompok HES 40 KD dan HES 200 KD

No	Pemeriksaan Koagulasi	HES 40 KD		Uji Statistik	p
		Preoperasi (n=23)	Sesudah 15 Menit (n=23)		
1	PT	12,89 ± 0,91	13,22 ± 0,84	<i>Paired t tes</i>	0,180
2	PTT	29,72 ± 1,70	32,69 ± 0,77	<i>Paired t tes</i>	0,013*
HES 200 KD					
3	PT	12,85 ± 0,86	13,31 ± 0,73	<i>Paired t tes</i>	0,047*
4	PTT	29,89 ± 1,47	34,10 ± 1,30	<i>Paired t tes</i>	0,000*

Keterangan : Uji statistik menggunakan Paired t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

* = berbeda bermakna

Pada Tabel 6, nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku dengan kisaran, pada kelompok HES 40 KD nilai Plasma Prothrombin Time (PT) pada Preoperasi dan Sesudah 15 Menit tidak terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,180$), sedangkan Partial Thromboplastin Time (PTT) Preoperasi dan Sesudah 15 Menit Operasi terjadi perbedaan bermakna ($p = 0,013$). Pada kelompok HES 200 KD untuk nilai Plasma Prothrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada Preoperasi dan Sesudah 15 Menit Operasi terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,047$ dan $p = 0,000$)

Tabel 7. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Sesudah 15 Menit Dan Sesudah 4 Jam Operasi Kelompok HES 40 KD dan HES 200 KD

No	Pemeriksaan Koagulasi	HES 40 KD		Uji statistik	P
		Sesudah 15 menit (n=23)	Sesudah 4 Jam (n=23)		
1	PT	13,22 ± 0,84	13,08 ± 0,73	<i>Paired t tes</i>	0,180
2	PTT	32,69 ± 0,77	30,34 ± 0,92	<i>Paired t tes</i>	0,000*
HES 200 KD					
3	PT	13,31 ± 0,73	13,06 ± 0,69	<i>Paired t tes</i>	0,046*
4	PTT	34,10 ± 1,30	30,48 ± 1,58	<i>Paired t tes</i>	0,000*

Keterangan : Uji statistik menggunakan Paired t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

* = berbeda bermakna

Pada tabel 7, nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku dengan kisaran, pada kelompok HES 40 KD nilai Plasma Prothrombin Time (PT) pada Sesudah 15 Menit dengan sesudah 4 jam tidak terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,180$), sedangkan Partial Thromboplastin Time (PTT) Pada Sesudah 15 Menit dengan 4 jam Operasi terjadi perbedaan bermakna ($p = 0,000$). Pada kelompok HES 200 KD untuk nilai Plasma Prothrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada Sesudah 15 Menit dan Sesudah 4 Jam terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,046$ dan $p = 0,000$)

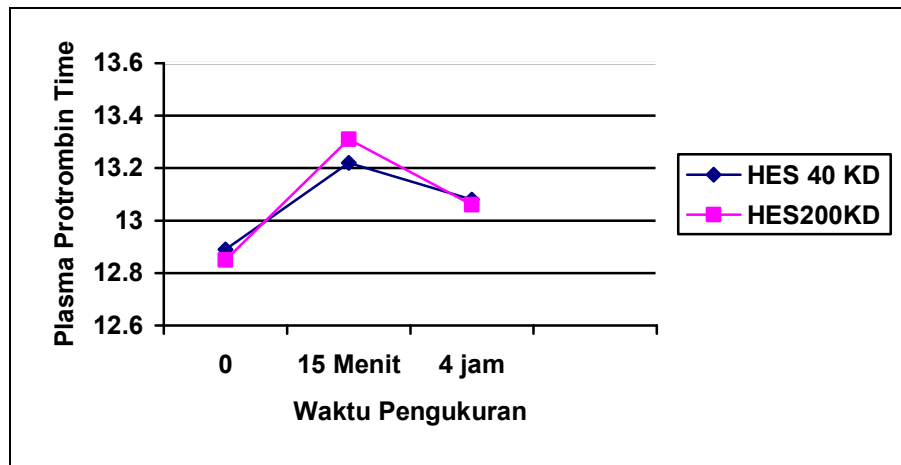
Tabel 8. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Preoperasi Dan Sesudah 4 Jam Operasi Kelompok HES 40 KD serta HES 200 KD

No	Pemeriksaan Koagulasi	Kelompok HES 40 KD		Uji Statistik	p
		Preoperasi (n=23)	Sesudah 4 Jam (n=23)		
1	PT	12,89 \pm 0,91	13,08 \pm 0,73	<i>Paired t tes</i>	0,491
2	PTT	29,72 \pm 1,70	30,34 \pm 0,92	<i>Paired t tes</i>	0,143
Kelompok HES 200 KD					
3	PT	12,85 \pm 0,86	13,06 \pm 0,69	<i>Paired t tes</i>	0,426
4	PTT	29,89 \pm 1,47	30,48 \pm 1,58	<i>Paired t tes</i>	0,250

Keterangan : Uji statistik menggunakan Paired t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

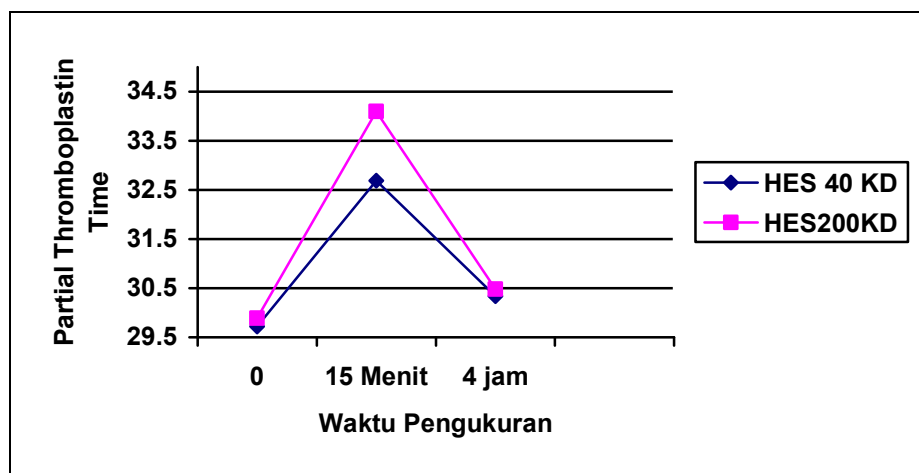
* = berbeda bermakna

Pada Tabel 8, nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku dengan kisaran, pada kelompok HES 40 KD nilai Plasma Prothrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada Preoperasi dengan Sesudah 4 jam operasi tidak terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,491$ dan $p=0,143$). Pada kelompok HES 200 KD nilai Plasma Prothrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada Preoperasi dengan Sesudah 4 jam operasi tidak terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,426$ dan $p=0,250$)



Gambar 6. Perbandingan Prothrombin Time antara HES 40 kD dan 200 kD

Pada Gambar 6, pada kelompok HES 40 KD dan 200 kD terdapat pemanjangan Prothrombin Time saat 15 menit setelah perlakuan dan berangsur kembali ke kadar normal setelah 4 jam pemberian.



Gambar 7. Perbandingan Partial Thromboplastin Time antara HES 40 kD dan 200kD

Pada Gambar 7, pada kelompok HES 40 KD dan 200 kD terdapat pemanjangan Partial Thromboplastin Time saat 15 menit setelah perlakuan dan berangsur kembali ke kadar normal setelah 4 jam pemberian.

Tabel 9. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Preoperasi Kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD

No	Pemeriksaan Koagulasi	Preoperasi		Uji statistik	p
		HES 40 KD	HES 200 KD		
1	PT	12,89 ± 0,91	12,85 ± 0,86	<i>Indep. t tes</i>	0,895
2	PTT	29,72 ± 1,70	29,89 ± 1,47	<i>Indep. t tes</i>	0,720

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

Pada tabel 9, nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku dengan kisaran, nilai Plasma Prothrombin Time (PT) pada preoperasi pada kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD tidak terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,895$), sedangkan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada Preoperasi pada kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD tidak terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,895$).

Tabel 10. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Sesudah 15 menit Operasi Kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD

No	Pemeriksaan Koagulasi	Sesudah 15 Menit		Uji statistik	p
		HES 40 KD	HES 200 KD		
1	PT	13,22 ± 0,84	13,31 ± 0,73	<i>Indep. t tes</i>	0,710
2	PTT	32,69 ± 0,77	34,10 ± 1,30	<i>Indep. t tes</i>	0,000*

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

* = berbeda bermakna

Pada tabel 10, nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku dengan kisaran, nilai Plasma Protrombin Time (PT) sesudah 15 menit operasi pada kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD tidak terjadi perbedaan secara bermakna

($p = 0,710$), sedangkan pada Partial Thromboplastin Time (PTT) sesudah 15 menit operasi pada kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,000$). pada Partial Thromboplastin Time (PTT) pada kelompok HES 40 KD nilai rata-ratanya 32,69 sedangkan pada kelompok HES 200 KD lebih panjang dengan rata-rata 34, 10 tapi semuanya masih dalam nilai normalnya.

Tabel 11. Perbandingan Rerata Pemeriksaan Koagulasi Sesudah 4 Jam Operasi Kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD

No	Pemeriksaan Koagulasi	Sesudah 4 Jam		Uji statistik	p
		HES 40 KD	HES 200 KD		
1	PT	13,08 ± 0,73	13,06 ± 0,69	<i>Indep. t tes</i>	0,918
2	PTT	30,68 ± 0,51	31,06 ± 0,85	<i>Indep. t tes</i>	0,071

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

Pada tabel 11, nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku dengan kisaran, nilai Plasma Prothrombin Time (PT) pada preoperasi operasi pada kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD tidak terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,895$), sedangkan Partial Thromboplastin Time (PTT) pada Preoperasi pada kelompok HES 40 KD dengan HES 200 KD juga tidak terjadi perbedaan secara bermakna ($p = 0,071$).

Tabel 12. Perbandingan Rerata Pemanjangan Pemeriksaan Koagulasi Sebelum Operasi dan Sesudah 15 Menit

Pemeriksaan Koagulasi	HES 40 KD	HES 200 KD	P
PT	0,40±1,11	0,46±1,04	0,863
PTT	2,97±1,76	4,21±1,28	0,009*

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

Pada tabel 12, nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku dengan kisaran, rerata pemanjangan sebelum operasi dan sesudah 15 menit operasi selama operasi untuk nilai Plasma Protrombin Time (PT) tidak terjadi perbedaan bermakna ($p=0,863$) sedangkan pada Partial Thromboplastin Time (PTT) terdapat perbedaan bermakna dari kedua kelompok ($p=0,009$).

Tabel 13. Perbandingan Rerata Pemanjangan Pemeriksaan Koagulasi Sesudah 15 menit dan Sesudah 4 Jam

Pemeriksaan Koagulasi	HES 40 KD	HES 200 KD	P
PT	0,25 \pm 1,04	0,15 \pm 0,98	0,733
PTT	2,35 \pm 1,04	3,62 \pm 2,26	0,020*

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

Pada tabel 13, nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku dengan kisaran, rerata pemanjangan sesudah 15 menit dan sesudah 4 jam operasi selama operasi untuk nilai Plasma Protrombin Time (PT) tidak terjadi perbedaan bermakna ($p=0,733$) sedangkan pada Partial Thromboplastin Time (PTT) terdapat perbedaan bermakna dari kedua kelompok ($p=0,020$).

Tabel 14. Produksi Urin Selama Pemberian HES 40 kD dan 200 kD

Produksi Urin	HES 40 KD	HES 200 KD	p
> 1 cc/kgBB/jam	1,198 \pm 0,118	1,159 \pm 0,090	0,209
< 1 cc/kgBB/jam	-	-	-

Keterangan : Uji statistik menggunakan Independent t-tes , dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$

Pada tabel 14, nilai dinyatakan sebagai rerata \pm simpangan baku dengan kisaran, Jumlah perdarahan selama selama operasi tidak terdapat perbedaan secara

bermakna dari kedua kelompok ($p > 0,05$). Produksi urine selama operasi tidak terdapat perbedaan secara bermakna dari kedua kelompok ($p = 0,209$).

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Pembahasan

Penelitian yang dilakukan ini untuk membandingkan perbedaan pengaruh pemberian infus HES terhadap Prothrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT). Penderita dibagi menjadi 2 kelompok (Kelompok HES 40 kD dan kelompok HES 200 kD) yang masing – masing terdiri dari 23 penderita.

Dari data karakteristik penderita yang meliputi jenis kelamin, status ASA, jenis operasi, umur, berat badan, tinggi badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rata-rata, laju jantung, saturasi oksigen, jumlah trombosit, SGOT, SGPT, lama operasi dan jumlah perdarahan selama operasi dapat kita lihat tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok perlakuan. Dengan demikian kedua kelompok dapat dikatakan homogen dan layak untuk diperbandingkan.

Hasil pengukuran tanda vital yang meliputi tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik pada kelompok HES 40 kD terdapat perbedaan yang bermakna pada awal pemberian (menit ke 5). Hal ini sesuai dengan kerja HES sebagai pengisi volume intravaskuler, dimana HES dengan berat molekul yang tinggi akan bekerja lebih cepat dan lebih baik dalam mengisi volume intravaskular.⁴⁶

Tekanan arteri rerata dan laju jantung pada kedua kelompok relatif stabil dan tidak terdapat perbedaan, hal ini menunjukkan bahwa baik HES 40 kD dan 200 kD mampu mempertahankan kondisi hemodinamik dari pasien. Secara klinis parameter

tekanan arteri rata – rata maupun laju jantung lebih menggambarkan kondisi hemodinamik pasien.⁷

Dari uji statistik, didapatkan bahwa pemberian HES, baik kelompok HES 40 kD dan 200 kD akan menyebabkan memanjangnya waktu PTT setelah diberikan 15 menit. Hal ini sesuai dengan pendapat Kozek-Langenecker SA dan Arellano et al menyatakan bahwa hydroxyetil starch (HES) menurunkan faktor VIII dan faktor von Willebrand. Hal ini akan menyebabkan penurunan fungsi koagulasi. Akibat penurunan faktor VIII ini maka akan terjadi pemanjangan faktor intrinsik pada proses koagulasi yang ditandai dengan pemanjangan kadar PTT.^{11,12,13}

Sedangkan pada HES 200 kD terdapat pemanjangan waktu PT. Hal ini bisa dijelaskan sesuai pernyataan Madjdpur et al bahwa pemberian HES dengan berat molekul tinggi menurunkan fungsi koagulasi baik intrinsik maupun ekstrinsik. Sehingga pada pemberian HES 200 kD (berat molekul besar) akan mempengaruhi fungsi koagulasi baik intrinsik (ditandai dengan pemanjangan waktu PTT) dan ekstrinsik (ditandai dengan pemanjangan waktu PT).¹⁵

Perlu diperhatikan bahwa, walaupun terdapat pemanjangan waktu dari pemeriksaan PTT (pada kedua kelompok) dan PT (pada kelompok HES 200 kD), pemanjangan waktu ini masih dalam batas harga normal PT yaitu 10 – 15 detik dan harga normal untuk PTT yaitu 23,4 – 36,8. Tidak didapatkan pula pemanjangan waktu dari kontrol > 1,5 kali dari normal.

Pada pemeriksaan waktu PT dan PTT, antara pre operasi dan 4 jam setelah operasi didapatkan bahwa waktu PTT dan PT pada kedua kelompok kembali ke nilai seperti waktu sebelum operasi. Hal ini menunjukkan bahwa setelah kerja larutan

HES berakhir, maka gangguan koagulasi yang timbul akan berangsur – angsur kembali keadaan sebelum operasi dan bersifat reversibel.

Pada kelompok HES 200 kD, 15 menit setelah pemberian terdapat pemanjangan waktu PTT yang bermakna dibanding dengan kelompok HES 40 kD. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar berat molekul HES akan semakin mengganggu fungsi koagulasi. Hal ini sesuai pendapat Standl T et al dan Holman J menyebutkan berat molekul HES berpengaruh terhadap berat ringannya gangguan koagulasi, dimana semakin kecil berat molekul semakin kecil risiko untuk terjadinya gangguan koagulasi.^{21,22}

Pada kedua kelompok, tidak terdapat penurunan produksi urin sampai dibawah 1 cc/kgBB/jam. Hal ini menunjukkan efek samping pemberian HES, baik pada HES 40 kD dan HES 200 kD yaitu penurunan filtrasi ginjal, tidak terjadi bila diberikan sesuai dosis. Ini sesuai dengan pendapat Neff et al yaitu pemberian HES sampai 50 cc / kgBB tidak menyebabkan gangguan fungsi kliren kreatinin dan aman bagi fungsi ginjal pasien.²⁰

6.2. Keterbatasan Penelitian

Hasil penelitian ini belum dapat menjelaskan secara spesifik pengaruh HES pada kaskade koagulasi. PT dan PTT sebagai parameter fungsi koagulasi merupakan pemeriksaan tak langsung yang non spesifik terhadap faktor VIII, sebagai faktor yang paling dipengaruhi oleh kerja HES. Meskipun demikian kelainan pada faktor VIII (faktor intrinsik) dapat diduga jika kadar PT normal dan kadar PTT memanjang.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII. 1. KESIMPULAN

1. Pemberian HES 40 kD tidak memperpanjang Plasma Protrombin Time (PT) dan memperpanjang nilai Partial Thromboplastin Time (PTT)
2. Pemberian HES 200 kD memperpanjang nilai Plasma Protrombin Time (PT) dan Partial Thromboplastin Time (PTT)
3. Pemberian HES 200 kD memperpanjang nilai Plasma Protrombin Time (PT) lebih besar daripada HES 40 kD
4. Pemberian HES 200 kD memperpanjang nilai Partial Thromboplastin Time (PTT) lebih besar daripada HES 40 kD

VII. 2. SARAN

1. HES 40 kD dan HES 200 kD dapat dipakai sebagai alternatif pengganti darah yang aman bila diberikan sesuai dosis, khususnya pada pasien yang dilakukan anestesi umum.

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, Rowbotham 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 & 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 & Wilkins; 2006. p 175-207.
7. Stoelting RK, Miller RD, eds. 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 : 989-93.

9. Kaye AD, Kucera IJ. Intravascular Fluid and Electrolyte Physiology. In : Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 6th Ed. Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p 1763-98.
10. 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: 538 – 44
11. Tاندل T, Burmeister MA, Schroeder F, Currin E, Schulte J, Freitag M, et al. Hydroxethyl 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.
12. Kozek-Langenecker. The Effect of Drugs Used in Anesthesia on Trombosit Membrane Receptors and on Trombosit Function. *Medical Chemistry Reviews* 2004 ; 1 : 101 – 10.
13. Sibylle A, Kozek-Langenecker. Effects on Hydroxyethyl Starch Solution on Hemostasis. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 654 - 60.
14. Arellano R, Gan BS, Salpeter MJ, Yeo E, McCluskey S, Pinto R et al. A Triple-Blinded Randomized Trial Comparing the Hemostatic Effects of Large-Dose 10% Hydroxyethyl Starch 264/0,45 Versus 5% Albumin During Major Reconstructive Surgery. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 1846 -5 3.
15. Wettstein P, Haerberli A, Stutz M, Rohner M, Corbetta C, Gabi K, Schnider T et al. Decreased Faktor XIII Availability for Thrombin and Early Loss of Clot

- Firmness in Patients with Unexplained Intraoperative Bleeding. *Anesth Analg* 2004 ; 99 : 1564-9.
16. Majdpour C, Dettori N, Frascarolo P, Burki M, Boll M, Fisch A et al. Molecular Weight of Hydroxyethyl Starch : Is There an Effect on Blood Coagulation and Pharmacokinetics. *British Journal Anesthesia* 2005 ; 10 : 1093 - 201.
 17. Huraux C, Ankri A, Eyraud D, Sevin O, Menegaux F, Coriat P et al. Hemostatic Changes in Patient Receiving Hydroxyethyl Starch : The Influence of ABO Blood Group. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 1396 - 401.
 18. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A. The Influence of Intravascular Volume Therapy with a New Hydroxyethyl Starch Preparation (6% HES 130/0,4) on Coagulation in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 565-71.
 19. Gallandar RCG, Siemons AW, Baus D, Rooyen-Butjin WTV, Haagenaars JAM, Oeveren WV. A Novel Hydroxyethyl Starch for Effective Perioperative Plasma Volume Substitution in Cardiac Surgery. *Can J Anesth* 2000 ; 47 : 12 : 1207-15.
 20. Kostering H, Giffhorn J, Negendank-Damenz B. Effect of Expafusin (HES 40/0,5) on the Corpuscular Elements of Blood and Inhibitors of Blood Coagulation. *Infusionsther Klin Ernahr.* 1995 ; 12 (6) : 304-7.
 21. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R. Repetitive Large Dose Infusion of The Novel Hydroxyethyl Starch 130/0,4 in Patients with Severe Head Injury. *Anesth Analg* 2003 ; 93 : 1453-9.
 22. Standl T , Burmeister M A, Schroeder F, Curline E . Hydroxy Ethyl Starch (HES) 130/ 0,4 Provide 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 Normovolume Hemodilution. *Anesth Analg* 2003; 96 : 936– 43.
23. Holman J, Volmar B, Laschke M W . Hydroxyethyl Starch(130 kD) , But Not Crystalloid Volume Support, Improves Microcirculation During Normotensive Endotoxemia. *Anesthesiology* 2003; 970 : 466-70.
24. Sunatrio S . Tatalaksana Cairan Intraoperatif dan Pilihan Cairan. Naskah lengkap Kongres Nasional Ikatan Dokter Spesialis Anestesi Indonesia, Makasar 2004. 56 -73.
25. 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®). *Anesth Analg* 2002 ; 94: 1280 - 7.
26. 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. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 274 - 9.
27. Suharti. Dasar-dasar Hemostasis. In : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 4th Ed. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. p.749-58.
28. Pettit JE, Hoffbrand AV, et al. Kapita Selekta Hematologi. Edisi ke 4. Jakarta : EGC ; 2002, p. 221 – 31

29. Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. Clinical Hematology : Principles, Procedures, Correlations. 2nd Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 1998, p. 637 – 42.
30. Pitney WR, Brozovic M. Investigation of The Haemostatic Mechanism. In : John V, Pacic E, Lewis SM, eds. Practical Haematology. 6th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 1984, p. 208 – 23.
31. Notopuro H. Pemeriksaan PT dan APTT Untuk Menunjang Diagnosa Klinik. Surabaya : Seminar Faal Hemostasis PATELKI Jatim. Surabaya ; 2002.
32. Lea FF, Febriger P. A Manual of Laboratory and Diagnostic Test. 7th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2004, p. 136 – 43.
33. Zehnder LJ. Drugs Used in Disorder of Coagulation. In: Katzung GB. Basic & Clinical Pharmacology. India: Mc Graw Hill; 2007, p. 542-59.
34. Vogt NH, Bothner U, Lerch G, Lindner KH, Georgieff NH. Large Dose Administration of 6% Hydroxyethyl Starch 200/0,5 for Total Hip Arthroplasty : Plasma Homeostasis and Renal Function Compared to Use of 5% Human Albumin. Anesth Analg ; 1996 ; 83 : 262 – 8.
35. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi ke 2. Jakarta : CV Sagung Seto ; 2002, p. 146 – 54.