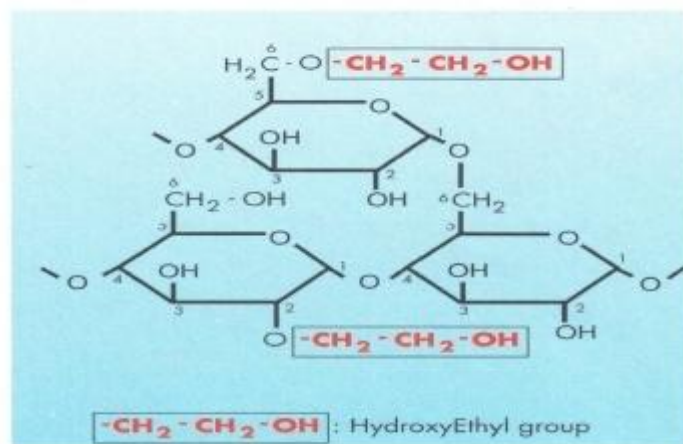


BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hydroxyethyl Starch (HES)

Hydroxyethyl 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).

Gambar 1. Struktur dari polisakarida HES. Dikutip dari Sibylle A, Kozek-Langenecker¹

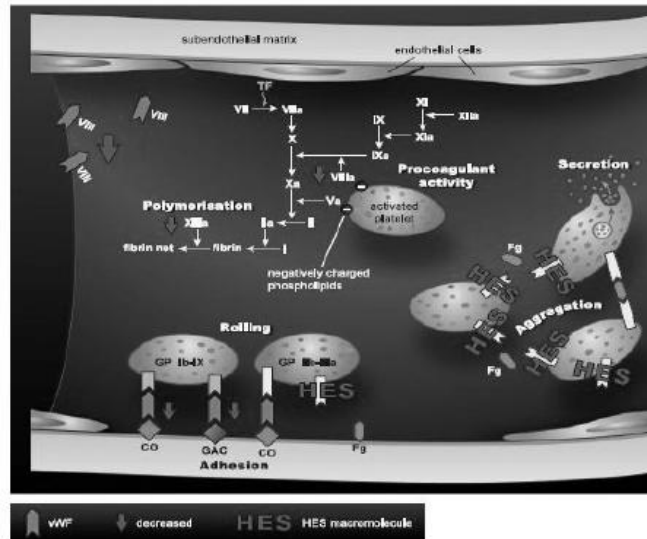


Sifat-sifat farmakokinetik ditentukan oleh derajat dan tipe hidroksietilasi, sedangkan efek samping akan meningkat sebanding dengan berat molekul. Waktu paruh senyawa-senyawa tersebut sulit ditentukan, sebab berat molekul yang tertulis mewakili berat molekul rata-rata larutan yang sangat heterogen di 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 tinggi, dieliminasi lebih banyak oleh sistem retikuloendotelial dan membawa risiko akumulasi jaringan^{6,7,8,15}

Efek samping HES yang menguntungkan adalah pada tekanan onkotik koloid, dimana HES mempunyai kemampuan untuk meningkatkan tekanan onkotik. Efek volume darah, dimana semua HES dapat meningkatkan volume darah namun tingkatan dan durasi efek ini bervariasi bergantung 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 seperti lien dan ginjal. Efek mikrosirkulasi, berbeda untuk berbagai macam HES karena menurunkan viskositas, mengganggu formasi *rouleaux*, dan menurunkan daya adhesif 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 anafilaksis, pruritus, akumulasi dalam jaringan dan pembatasan penggunaan pada pasien dengan gagal ginjal.^{8,14,15}

Gambar 2. HES pada hemostasis. Dikutip Dario Sibylle A, Kozek-Langenecker¹⁵



HES mempengaruhi sistem koagulasi melalui dilusi faktor-faktor koagulasi yang meliputi penurunan pada Faktor Von-Willebrand (vWF) kemudian akan menyebabkan penurunan pada adhesi trombosit. Penelitian HES melaporkan peningkatan perdarahan, berhubungan dengan vWF. Fibrin dapat menurun sebagai akibat dari polimerisasi fibrin yang dipercepat. Penggunaan HES yang berulang dengan dosis kecil menyebabkan gangguan hemostasis dan dihubungkan dengan manifestasi perdarahan. Efek yang merugikan pada koagulasi lebih sering diamati sesudah penggunaan HES berulang dengan berat molekul 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.^{8,9,15,17}

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 paling sering digunakan selama masa perioperatif. Idealnya pemilihan koloid tersebut berdasarkan resiko relatif dan keuntungan masing-masing pasien, termasuk dalam hal ekonomi. Akan tetapi, apabila dilihat dari biaya, HES lebih murah dibandingkan albumin.^{14,15}

HES disintesa dari amilopektin, suatu *waxy starch* dari jagung atau gandum yang terdiri dari unit glukosa yang memiliki rantai cabang. HES disirkulasikan oleh dua mekanisme, yaitu dengan ekskresi ginjal redistribusi, eliminasi melalui traktus gastrointestinal.^{8,11,14}

Pengaruh 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 g. Kg⁻¹ . d⁻¹) akan memberikan efek minimal pada proses koagulasi.^{11,15}

Hankeln K et al melakukan penelitian tentang perbandingan antara keefektifan Albumin 5% dan HES 10% pada hemodinamik dan transport oksigen dimana dinyatakan bahwa HES 10% dapat menaikkan jumlah oksigen yang tersedia dalam darah, menurunkan resistensi pembuluh darah paru, dan peningkatan denyut ventrikel kiri.¹⁸

Kaneki et al menyatakan dalam penelitiannya tentang resusitasi menggunakan HES pada hemodinamik paru dan aliran getah bening pada paru kambing bahwa Kedua HES molekul rendah dan tinggi dapat mengembalikan tekanan arteri sistemik dan curah jantung, dan secara signifikan meningkatkan tekanan mikrovaskuler paru sama, yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan normal saline. Namun, tekanan onkotik naik sedikit lebih tinggi selama masih di infus menggunakan HES molekul rendah, sementara HES molekul tinggi memperlebar gradien tekanan onkotik bahkan setelah penghentian infus. Aliran getah bening paru selama dan setelah resusitasi dengan HES molekul rendah dan normal saline meningkat secara signifikan dari pra syok awal. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam peningkatan aliran getah bening paru antara HES molekul rendah dan normal saline. Namun, aliran getah bening paru-paru setelah pada penggunaan HES molekul tinggi lebih rendah dibandingkan dengan HES molekul rendah. Data ini menunjukkan bahwa HES molekul rendah adalah sebagai berguna pengganti plasma HES molekul tinggi, namun memiliki kemungkinan untuk meningkatkan filtrasi getah bening paru selama fase awal resusitasi.¹⁹

Moggio et al menyatakan dalam penelitiannya tentang perbandingan albumin dengan HES pada pasien post operasi jantung bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara pemberian albumin dan HES terhadap Mean Arterial Pressure dan Mean Pulmonary Arterial Pressure. Tidak ada perbedaan signifikan terhadap berbagai variabel yang diteliti antara albumin dan HES. Pada pemberian HES dengan volume 250 – 750 ml tidak menyebabkan perdarahan yang abnormal.

Pada penelitiannya menyatakan bahwa HES sama efektifnya dengan albumin sebagai penambah volume plasma pada pasien pasca operasi jantung.²⁰

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

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

HES 40 kD memiliki berat molekul 40 kilo Dalton dimana berat molekul tersebut hampir sama dengan darah sehingga dapat berfungsi menggantikan cairan yang hilang saat terjadi perdarahan, HES 40 kD biasa digunakan sebagai cairan pengganti pada pasien operasi, dan perdarahan pada umumnya, biasanya dikombinasikan dengan kristaloid.¹⁸

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

Terdiri dari Na⁺ 138 mmol/L, K⁺ 4 mmol/L, Ca²⁺ 1,5 mmol/L, Cl⁻ 125 mmol/L, Laktat- 20 mmol/L. Pemakaian maksimal \pm 20 cc/kgBB/hari sama dengan 1,2 gram HES/kgBB/hai atau 1500 cc/70kg pasien.

HES 200 kD memiliki berat molekul 200 kilo Dalton dimana berat molekul tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan darah sehingga memiliki efek menyumpal yang lebih tinggi, mempertahankan tekanan darah lebih lama dan mempertahankan hemodinamik lebih baik dibandingkan dengan HES dengan

berat molekul yang lebih kecil. HES 200 kD lebih banyak digunakan pada pasien penderita penyakit SIRS dan sepsis karena efek menyumpalnya yang lebih besar dan lebih baik.¹⁹

Indikasi pemberian infus^{:6,7,8,9,17,19}

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

2.2 Tekanan Darah dan Laju Jantung

Pembuluh darah merupakan suatu larutan tertutup yang mengalirkan darah dari jantung ke jaringan dan kembali lagi ke jantung. Mengalirnya darah dalam pembuluh darah sangat dipengaruhi oleh tekanan dan hambatan (viskositas darah dan diameter pembuluh darah). Pada umumnya darah mengalir dari tekanan tinggi ke rendah.²²

Tekanan darah ada dua jenis yaitu sistolik dan diastolik. Tekanan sistolik adalah tekanan yang terjadi waktu jantung berkontraksi (khususnya ventrikel). Tekanan diastolik adalah tekanan darah yang terjadi pada waktu jantung relaksasi.²³

Tekanan darah sendiri dipengaruhi oleh curah jantung dan tahanan perifer sehingga semua faktor yang mempengaruhi curah jantung dan tahanan akan mempengaruhi tekanan darah. Faktor-faktor yang berkaitan dengan tekanan darah antara lain: genetik, aktivitas saraf simpatis, hemodinamik, metabolisme natrium dalam ginjal, gangguan mekanisme pompa natrium, rennin angiotensin dan aldosteron.²³

Pada setiap kali jantung berdenyut terdapat gelombang darah baru yang mengisi arteri. Akibat distensibilitas sistem arteri, maka darah yang mengalir ke jaringan hanya terjadi pada saat sistole jantung dan tidak ada darah yang mengalir pada saat diastolik. Sedangkan pada daerah kapiler, terjadi penurunan pulsasi (hampir tidak ada pulsasi), sehingga kapiler darah mengalir secara terus menerus.²³

Pada orang dewasa normal, rata-rata tekanan sistolik berkisar 120 mmHg sedangkan tekanan diastolik berkisar 80 mmHg, perbedaan antara kedua tekanan ini berkisar 40 mmHg, disebut tekanan nadi. Tekanan nadi ini dipengaruhi tiga faktor: curah volume sekuncup, komplians (distensibilitas dari arteri) dan sifat ejeksi dari jantung selama sistolik.²³

Salah satu komponen dari tekanan darah adalah curah jantung. Curah jantung didefinisikan sebagai kontraksi miokardium yang berirama dan sinkron menyebabkan darah dipompa masuk ke dalam sirkulasi paru dan sistemik. Curah jantung rata-rata sebesar 5L/menit. Namun demikian, curah jantung bervariasi untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi bagi jaringan perifer. Kebutuhan

curah jantung bervariasi sesuai ukuran tubuh, sehingga indikator yang lebih akurat untuk fungsi jantung adalah indeks jantung.

Curah jantung tergantung dari hubungan yang didapat dari dua buah variable yakni frekuensi jantung dan volume sekuncup. Meskipun terjadi perubahan pada salah satu variable, curah jantung tetap dapat dipertahankan konstan melalui penyesuaian kompensatorik dalam variable lainnya. Perubahan dan stabilisasi curah jantung bergantung pada mekanisme yang mengatur kecepatan denyut jantung dan volume sekuncup. Frekuensi jantung sebagian besar dibawah pengaturan ekstrinsik system saraf otonom, serabut parasimpatis dan simpatis mempersarafi nodus SA dan AV, mempengaruhi kecepatan dan frekuensi hantaran impuls. Stimulasi serabut parasimpatis akan mengurangi frekuensi denyut jantung, sedangkan stimulasi simpatis akan mempercepat denyut jantung.

Terdapat tiga variabel yang mempengaruhi volume sekuncup: Beban awal, beban akhir, dan kontraktilitas jantung. Beban awal adalah derajat peregangan serabut miokardium segera sebelum kontraksi. Peregangan serabut miokardium bergantung pada volume darah yang meregangkan ventrikel pada akhir diastolik ventrikel. Peningkatan aliran balik vena meningkatkan volume akhir-diastolik ventrikel, yang kemudian memperkuat peregangan serabut dengan kekuatan kontraksi dan volume sekuncup normal. Pada peningkatan pengisian saat diastolik menyebabkan peningkatan peregangan serabut, kekuatan kontraksi dan volume sekuncup.

Beban akhir adalah tegangan serabut miokardium yang harus terbentuk untuk kontraksi dan pemompaan darah. Faktor-faktor yang mempengaruhi beban akhir dijelaskan melalui persamaan Laplace yang menunjukkan bila tekanan intraventrikel maupun ukuran ventrikel meningkat maka akan terjadi peningkatan tegangan dinding ventrikel. Persamaan ini juga menunjukkan hubungan timbal balik antara tegangan dinding dengan ketebalan dinding ventrikel. Kontraktilitas merupakan perubahan kekuatan kontraksi terbentuk yang terjadi tanpa tergantung pada panjang serabut miokardium. Peningkatan frekuensi denyut jantung dapat meningkatkan kekuatan kontraksi.

Pengaturan ganda distribusi curah jantung dimungkinkan melalui mekanisme pengaturan intrinsik dan ekstrinsik. Pengaturan intrinsik adalah perubahan aliran darah sebagai respon terhadap perubahan keadaan jaringan lokal. Pengaturan intrinsik ini sangat berperan penting dalam jaringan yang memiliki keterbatasan penurunan aliran darah seperti jantung atau otak. Kadar oksigen dan nutrisi lain merupakan indikator penting bagi kecukupan aliran darah. Mekanisme pengaturan intrinsik ini menyebabkan penurunan ketersediaan oksigen atau nutrisi (karena terjadi penurunan suplai maupun peningkatan kebutuhan) yang diatasi dengan meningkatkan aliran darah ke jaringan. Pada pengaturan ini terdapat dua faktor yang mempengaruhinya, yakni autoregulasi dan angiogenesis. Autoregulasi merupakan kemampuan mempertahankan aliran darah secara konstan dalam perubahan tekanan perfusi, sedangkan angiogenesis adalah pertumbuhan pembuluh darah baru dari pembuluh darah kecil yang ada setelah sekresi faktor pertumbuhan pembuluh darah.

2.3 *Mean Arterial Pressure*

Tekanan arteri rata-rata adalah istilah yang digunakan dalam medis untuk menggambarkan tekanan darah arteri rata-rata tiap orang. Hal ini didefinisikan sebagai tekanan arteri rata-rata selama siklus jantung tunggal (*single cardiac cycle*). Tekanan arteri rata-rata (MAP) ditentukan oleh curah jantung (CO) , resistensi vaskuler sistemik (SVR) , dan tekanan vena sentral (CVP) sesuai dengan hubungan berikut , yang didasarkan pada hubungan antara aliran,tekanan dan resistensi:²³

$$MAP = (CO \cdot SVR) + CVP$$

MAP : *Mean Arterial Pressure* (tekanan arteri rata-rata)

CO : *Cardiac output* (curah jantung)

SVR : *Systemic Vascular Resistance* (resistensi vaskuler sistemik)

CVP : *Central Venous Pressure* (tekanan vena sentral)

Karena CVP biasanya di atau dekat 0 mmHg , hubungan ini sering disederhanakan menjadi :

$$MAP = (CO \cdot SVR)$$

MAP : *Mean Arterial Pressure* (tekanan arteri rata-rata)

CO : *Cardiac output* (curah jantung)

SVR : *Systemic Vascular Resistance* (resistensi vaskuler sistemik)

Pengukuran MAP bisa juga ditetapkan oleh diketahuinya kadar systole dan diastole yaitu dengan menggunakan rumus:

$$MAP \simeq \frac{(2 \times DP) + SP}{3}$$

MAP : *Mean Arterial Pressure* (tekanan arteri rata-rata)

DP : *Diastolic Pressure* (tekanan diastolik)

SP : *Systolic Pressure* (tekanan sistolik)

MAP biasa digunakan untuk pengukuran perfusi ke jaringan, untuk mempertahankan perfusi jaringan agar dapat berjalan normal, dibutuhkan tekanan berkisar 60 mmHg, sedangkan pada orang kebanyakan, MAP biasanya ada pada angka 70-100 mmHg.²³