
P E N E L I T I A N

Perbedaan Pengaruh Pemberian Loading 500 cc Hydroxylethyl Starch 6% dan Hydroxylethyl Starch 6% pada Kadar Kreatinin dan Klirens Kreatinin Pasien Seksia Sesarea dengan Anestesi Spinal

Igun Winarno, Ery Leksana, Johan Arifin

*Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UNDIP / RSDK

ABSTRAK

Latar Belakang: Pemberian koloid dalam penelitian sebelumnya telah menunjukkan pengaruh pada fungsi ginjal, sesuai dengan berat molekul koloid tersebut. Koloid dengan berat molekul tinggi akan menurunkan fungsi ginjal. Namun demikian, sebagian besar penelitian tersebut mempelajari pengaruh pemberian koloid dengan volume besar. Sangat jarang diketahui tentang pengaruh tersebut pada pemberian koloid dengan volume kecil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh loading 500 cc Hydroxyethyl Starch 130/0, 4 (6%) dibandingkan.

Artikel Penelitian: Hydroxyethyl Starch 200/0, 5 (6%) pada jumlah kreatinin serum, klirens kreatinin sebelum dan sesudah pemberian dan pengaruhnya terhadap produksi urin.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis tahap 2 dengan disain uji non acak tersamar ganda, dengan 54 relawan yang telah diambil dengan consecutive sampling. Kelompok I diberikan loading dengan 500 cc Hydroxyethyl Starch 130/0, 4 (6%) (n = 27), dan Kelompok II dengan Hydroxyethyl Starch 200/0, 5 (0,6%) (n = 27) sebelum anestesi spinal untuk seksio sesarea. Kadar kreatinin serum, klirens kreatinin dan produksi urin diukur pada 0 jam, 1 jam dan jam ke-2 setelah anestesi. Data hasil penelitian diuji dengan t-test.

Hasil: Ada peningkatan kreatinin serum pada jam pertama pada kelompok I (0,0274) dan kelompok II (0,0200) tetapi kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Ada penurunan klirens kreatinin pada semua kelompok (kelompok I: 115.119 - 110.833), (kelompok II: 118,937-115,933) namun uji statistik menunjukkan kedua kelompok tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Produksi urin pada jam pertama pada kedua kelompok yang lebih besar dari 0,5 cc / Kg / jam, tapi kemudian menurun pada 2 jam.

Simpulan: Tidak terdapat pengaruh yang bermakna dari loading 500 cc Hydroxyethyl Starch 130/0, 4 (6%) dan Hydroxyethyl Starch 200/0, 5 (6%) terhadap peningkatan kadar kreatinin, penurunan klirens kreatinin dan penurunan volume urin dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hasil ini antara kelompok.

Kata kunci: HES, kreatinin, uji klirens kreatinin

ABSTRACT

Background: Colloid administration in previous studies has shown an effects to renal function, depending on colloid's molecular weight, colloid with high molecular weight will decrease renal function. Former researches have studied colloid with large volume but very rare have studied with small volume. The aim of this study is to know the different effect between 500 cc Hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%) loading and Hydroxyethyl starch 200/0,5 (6%) loading to the level of creatinin clearance, creatinin serum and diuresis before and after colloid administration

Method: This is a second stage clinical experimental study with non-randomized double blind controlled trial design, where 54 volunteers participated in consecutive sampling. Group I were administered 500 cc hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%) loading (n=27), while Group II with hydroxyethyl starch 200/0,5 (0,6%) (n=27) before spinal anesthesia for sectio caesaria performed. Creatinin serum, creatinin clearance and

urine production were observed at 0 hour, 1st hour and 2nd hours after anesthesia

Result: There were an increase in creatinin serum at 1st hour in group I (0,0274) and group II (0,0200) but there is no significant difference between groups ($p > 0,05$). There were decreased creatinine clearance in all groups (group I : 115,119- 110,833), (group II : 118,937-115,933) but the statistic test also resulted in no significant difference between groups ($p > 0,05$). Urine production at 1 hour in all groups were greater than 0,5 cc/kgw/h, but then they were decreased at 2 hour.

Conclusion: There were no significant effect of 500 cc hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%) and hydroxyethyl starch 200/0,5 (6%) loading to the increase in creatinine level, decrease in creatinine clearance and decrease in volume of urine and there was no significant difference in this result between groups.

Keywords : HES, creatinin, clearance creatinin test

PENDAHULUAN

Saat ini, regional anestesi terutama anestesi spinal telah umum digunakan. Anestesi spinal berkaitan dengan terjadinya hipotensi, mual dan muntah sebagai efek samping terjadinya blok simpatis, demikian pula yang terjadi pada anestesi spinal pada seksio sesarea. Keadaan ini bisa diatasi dengan pemberian loading cairan atau pemberian obat vasokonstriktor.¹ Sebuah penelitian menyebutkan bahwa loading dengan cairan koloid lebih efektif dalam mencegah dan mengatasi hipotensi akibat anestesi spinal, mengingat cairan koloid memiliki Besar Molekul (BM) yang relatif besar dan struktur kimia yang dapat mempertahankan tekanan onkotik sehingga lebih lama berada dalam ruang intravaskuler.²

Hipoperfusi karena hipotensi dapat menyebabkan iskemia pada ginjal, sehingga dapat menyebabkan kelainan fungsi ginjal. Secara umum gagal ginjal akut merupakan sindroma klinis akibat penurunan secara tiba-tiba laju glomerulus filtration rate (GFR) dalam beberapa jam sampai beberapa hari, secara klinis ditandai dengan peningkatan serum kreatinin dimana fungsi ginjal sebelumnya normal, kadang terjadi oligouria, peningkatan kadar nitrogen urea. Obat-obatan yang nefrotoksik juga memegang peranan penting terhadap timbulnya gagal ginjal akut.⁵

Meskipun pemberian koloid untuk loading cairan pada anestesi spinal dapat mencegah hipoperfusi ginjal karena hipotensi, namun juga memberikan konsekuensi pada fungsi ginjal. Pemberian koloid untuk loading cairan bisa menyebabkan acute kidney injury (AKI), hal ini

ditunjukkan dengan kelainan morfologi sel tubular proksimal, nefrosis osmotik dan dilaporkan terjadinya perubahan formulasi pada lisosom tubular proksimal karena faktor pinocytosis sehingga dalam beberapa studi klinis keamanan pemakaian hidroxyethyl starch diragukan.^{3,4} Kekuatan onkotik dari koloid dapat menimbulkan gangguan fungsi ginjal lebih lanjut dengan menurunkan tekanan filtrasi ginjal.³

Kreatinin serum mencerminkan keseimbangan antara produksi kreatinin oleh otot dan ekskresi oleh ginjal yang tergantung oleh GFR. Kondisi ini dipengaruhi oleh fungsi filtrasi ginjal, massa otot, asupan protein dan proses katabolisme.^{5,6} Laju filtrasi glomerulus merupakan volume filtrasi kapiler glomerulus ke dalam kapsula Bowman per unit waktu. Aliran darah ginjal ini berkorelasi dengan laju filtrasi glomerulus.⁷ Dalam penilaian klinis dapat digunakan suatu metode menggunakan rumus Cockcroft dan Gault yang berdasarkan pada faktor usia, berat badan, konsentrasi kreatinin serum, dan jenis kelamin.^{5,8-10}

Larutan koloid adalah larutan homogen yang mengandung partikel dengan berat molekul besar yaitu >20.000 dalton sehingga dapat digunakan untuk mempertahankan tekanan onkotik dan volume intravaskular. Hydroxyethyl starch (HES) adalah molekul tepung sintetik yang menyerupai glikogen, suatu polisakarida alami yang dimodifikasikan. HES memiliki viskositas yang jauh lebih rendah dari pada dekstran atau gelatin, tetapi tidak serendah viskositas albumin. Larutan tepung (starch) alami bersifat tidak stabil dan secara cepat mengalami hidrolisis oleh α -amilase. Karakteristik

dari HES tidak hanya pada perbedaan berat molekul tetapi juga pada substitusi molar (derajat glukosa pada starch yang digantikan oleh unit hydroxyethyl) dan juga derajat substitusinya (rasio antara unit glukosa yang membawa hydroxyethyl dengan jumlah total unit glukosa) sehingga golongan hydroxyethyl yang berada di posisi C2 dan C6 berperan penting walaupun hydroxyethyl pada posisi C2 mempunyai tingkat hidrolisis lebih efektif dibanding pada posisi C6.¹¹⁻¹³

Sedangkan berkaitan dengan gangguan fungsi ginjal akut memang masih banyak diperdebatkan, ada yang mengatakan akibat akumulasi hidrolisa koloid menyebabkan obstruksi tubuler dan iskemia meduler, tetapi hal ini tidak terbukti secara patologis.³ Penelitian sebelumnya menunjukkan

adanya konsentrasi tinggi akumulasi hasil hidrolisa HES didalam jaringan ginjal sehingga menyebabkan nekrosis jaringan.⁷

HASIL

Sejumlah 54 pasien seksio sesarea yang dilakukan anestesi spinal mengikuti penelitian ini. Karakteristik sampel antar kelompok tidak berbeda bermakna, sebagaimana disajikan dalam tabel 1

Pada variabel tekanan darah, terjadi penurunan MAP pada kedua kelompok, namun penurunan ini tidak bermakna secara statistik. Pada uji beda masing-masing kelompok didapatkan hasil yang tidak bermakna ($P > 0.05$). Hasil ini dapat dilihat dalam tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

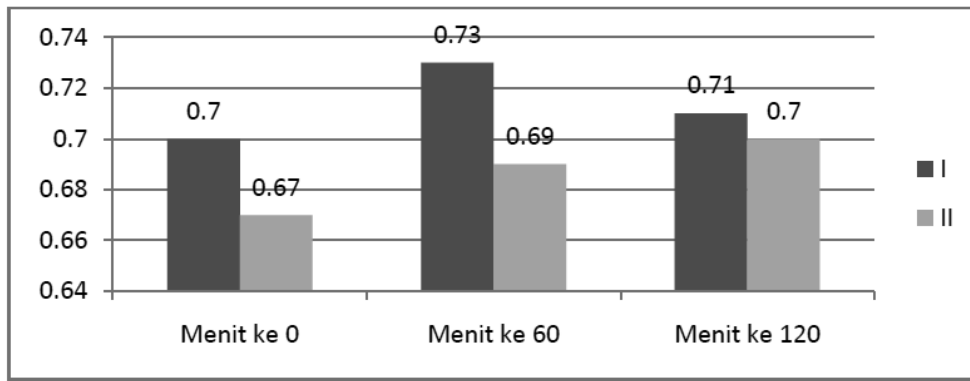
Variabel	Kelompok		p
	I (n=27)	II (n=27)	
Umur (tahun)	28,85±5,112	27,07±6,433	0,266
Berat Badan (kg)	63,7±10,038	62,48± 9,811	0,509
Tinggi Badan (cm)	156,81±8,58	156,3±8,114	0,456
Lama operasi (menit)	60,19±8,213	60,56±6,112	0,881

Tabel 2. Hasil pemeriksaan rerata tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP pada jam ke 0, ke 1 dan ke 2 pada kelompok I dan II

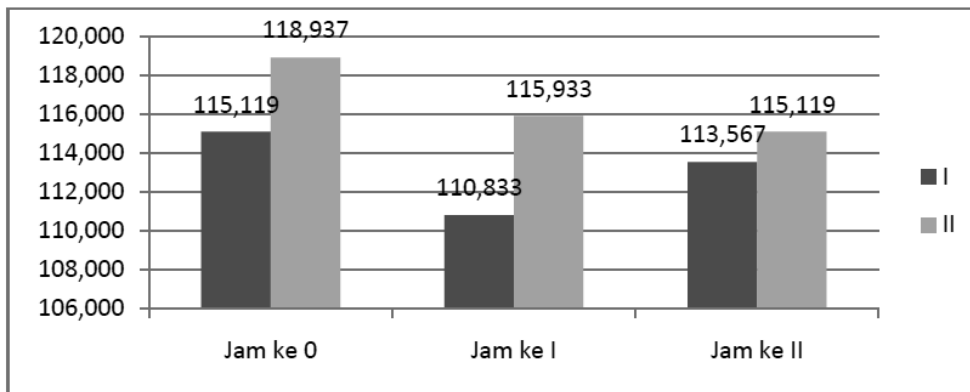
Variabel	Kelompok	
	I	II
Sistolik 0 menit	121,85 ± 15,248	123,89 ± 13,537
Diastolik 0 menit	67,04 ± 15,614	70,22 ± 9,213
Sistolik 60 menit	117,19 ± 25,289	116,11 ± 11,725
Diastolik 60 menit	63,67 ± 12,582	61,00 ± 12,131
Sistolik 120 menit	120,52 ± 9,354	118,07 ± 11,489
Diastolik 120 menit	55,52 ± 7,428	56,78 ± 7,876
MAP 0 menit	85,31 ± 14,871	88,11 ± 9,490
MAP 60 menit	81,51 ± 13,286	79,37 ± 10,572
MAP 120 menit	77,19 ± 6,582	77,21 ± 7,338

Hasil pemeriksaan kreatinin disajikan dalam grafik 1. Kelompok I terdapat peningkatan kadar kreatinin serum pada jam ke 0 ke jam ke 1, tetapi terjadi penurunan pada jam ke 1 ke jam ke 2. Hasil pada kelompok II secara umum terdapat

peningkatan dari ke 0 ke jam ke 2 dan jam ke 2 ke jam ke 3. Kadar kreatinin pada kelompok I lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok II., namun secara statistik hasil kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($P > 0,05$).



Grafik I. Rerata kreatinin kelompok I dan II pada jam ke 0, jam 1 dan jam ke 2.



Grafik 2. Hasil pemeriksaan uji klirens kreatinin pada jam ke 0, ke 1 dan ke 2.

Pada pemeriksaan uji klirens kreatinin kelompok I terjadi penurunan CCT pada jam ke 0 (115,119) ke jam ke 1 (110,833) tetapi terjadi kenaikan lagi pada jam ke 2 (113,567). Hasil uji statistik didapatkan CCT pada jam ke 0, jam ke 1 dan jam ke 2 didapatkan tidak berbeda bermakna ($P > 0,05$). Kelompok II (hidroxylethyl starch 200/0,4) juga mengalami penurunan CCT dari jam ke 0 (118,937) ke jam ke 1 (115,933) dan jam ke 2 (115,119). Uji klirens kreatinin pada jam 1

didapatkan hasil bermakna $p = 0,029$ atau $P < 0,05$, sedangkan pada jam ke 0 dan jam ke 2 didapatkan secara statistik tidak berbeda bermakna ($P > 0,05$), sebagaimana ditampilkan dalam grafik 2.

Hasil uji klirens kreatinin K I dari waktu ke waktu tidak menunjukkan perbedaan bermakna dari nilai awal, demikian pula pada K II. Hasil CCT pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik. Hal ini ditampilkan dalam tabel 3.

Tabel 3. Selisih rerata pemeriksaan uji klirens kreatinin atau clirens creatinin test (CCT) antara jam ke 0 ke 1, jam ke 0 ke jam ke 2 dan jam ke 1 ke jam ke 2 pada kelompok I dan II.

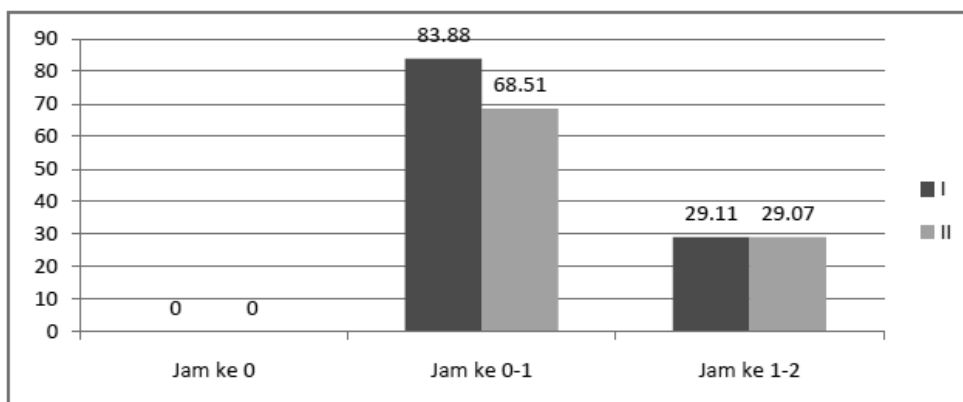
Variabel	Kelompok		
	I (n=27)	II (n=27)	
A-B	-4,300	-3,000	0,729
A-C	-1,567	-3,822	0,333
B-C	2,730	-0,822	0,321

Keterangan:

A-B (selisih CCT pada jam ke 0 ke jam ke 1), A-C (selisih CCT pada jam ke 0 ke jam ke 2), B-C (selisih CCT pada jam ke ke 1 ke jam ke 2)

Produksi urine yang dihasilkan pada kelompok I dan kelompok II mengalami penurunan dari

pengukuran rerata antara jam ke 0 ke jam ke 1 dan jam ke 1 ke jam ke 2.



Grafik 3 Produksi urine pada jam ke 0, ke 1 dan ke 2

PEMBAHASAN

Pemberian koloid untuk loading pada regional anestesi dapat memberikan keuntungan, diantaranya lebih lama mengisi di intravaskuler, hal ini bisa dikarenakan koloid mempunyai berat molekul dan struktur kimia yang dapat mempertahankan tekanan onkotik.^{1,2,14}

Pemberian cairan koloid disebutkan dapat menyebabkan AKI, hal ini ditunjukkan dengan kelainan morfologi sel tubular proksimal, nefrosis osmotik dan baru ini dilaporkan terjadinya perubahan formulasi pada lisosom tubular proksimal karena faktor pinositosis sehingga beberapa penelitian menyatakan bahwa pemakaian hidroxyethyl starch diragukan keamanannya.^{3,4} Kekuatan onkotik dari koloid dapat menimbulkan gangguan fungsi ginjal lebih lanjut dengan menurunkan tekanan filtrasi ginjal.³

Secara umum kelainan fungsi ginjal dapat disebabkan oleh faktor iskemik pada renal, bisa karena hipoperfusi atau hipotensi, kekurangan cairan dan juga bisa karena infeksi. Obat-obatan yang nefrotoksik juga memegang peranan penting terhadap timbulnya gagal ginjal akut.⁵

Rerata MAP dalam penelitian ini lebih terjadi penurunan pada kelompok II, tetapi pada uji statistik perbedaan antar kelompok tidak bermakna ($P > 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa loading 500 cc dengan hidroxyethyl starch 130/0,4 (6 %) dan hidroxyethyl starch 200/0,5 (6 %) tidak memberikan perbedaan bermakna pada

perubahan hemodinamik pasien pasca anestesi spinal.

Pada pemeriksaan kadar kreatinin didapatkan hasil pada kelompok I lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok II, sedangkan selisih kenaikan kreatinin lebih tinggi didapatkan pada kelompok II. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya pada pemberian koloid dengan HES 200/0,6 dan HES 130/0,4 dengan waktu satu bulan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kadar kreatinin, walau serum kreatinin didapatkan lebih rendah pada HES 130/0,4 dibandingkan dengan HES 200/0,6.³ Penelitian ini juga menunjukkan hasil yang tidak bermakna pada pemeriksaan kadar kreatinin jam 0, I dan II ($P > 0,05$). HES akan diekresikan di ginjal setelah dihidrolisa menjadi bentuk yang lebih kecil oleh serum α -amylase. Rasio C2/C6 dan derajat substitusi HES akan mempengaruhi ekskresinya, sehingga semakin besar derajat substitusi dan rasio C2/C6 akan semakin memungkinkan untuk mempengaruhi fungsi ginjal. Penelitian lain juga menyatakan bahwa karakteristik dari HES 130/0,4 adalah rasio C2/C6 sekitar 9:1, hal ini menyebabkan penurunan akumulasi pada plasma.⁶

Pada pemeriksaan uji klirens kreatinin didapatkan hasil terjadinya penurunan CCT pada jam ke 0 (115.119) ke jam ke 1 (110.833) tetapi terjadi kenaikan lagi pada jam ke 2 (113.567). Uji klirens kreatinin pada jam ke 0, jam ke 1 dan jam ke 2 didapatkan perbedaan tidak bermakna atau $P >$

o.05. Demikian juga pada kelompok II justru terjadi penurunan hasil CCT pada jam I dan II, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistic. Kondisi ini sesuai dengan teori bahwa pemberian koloid akan mempengaruhi fungsi ginjal, walaupun hasil ini tidak bermakna tapi memberikan gambaran sesuai dengan penelitian sebelumnya, memang

ditinjau dari selisih pada kelompok I penurunan klirens kreatinin lebih banyak pada jam ke 0 ke jam I tetapi secara umum penurunan pada kelompok II terus terjadi.

Adapun sebagai penurunan klirens kreatinin dapat dipengaruhi oleh penurunan aliran akibat volume dan perfusi yang turun, dimana hal ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan ginjal akut. Dikatakan pula pemilihan cairan juga menentukan untuk segera mengatasi akibat ini. HES sebagai koloid sintesis juga memberikan peranan dalam gangguan ginjal akut, walaupun secara umum HES mengisi kekosongan pada volume intravaskuler. Pengaruh ini lebih ditekankan akibat berat molekul, derajat substitusi dan ikatan perbandingan C₂/C₆, dimana semakin besar berat molekul, semakin tinggi substitusi molarnya dan semakin tinggi perbandingan C₂/C₆ akan semakin mempengaruhi kemampuan fungsi ginjal.¹⁵

Bila dikaitkan penurunan klirens kreatinin dengan produksi urine, pada penelitian ini ternyata didapatkan beda yang tidak bermakna pada kelompok I dan II, hanya pada interval dari jam I ke jam ke II terjadi penurunan bila dibandingkan dengan jam 0 ke jam ke I. Pemberian HES dalam jangka lama akan menyebabkan penurunan produksi urin dan peningkatan kadar kreatinin plasma, hal ini terkait proses pemecahan HES menjadi α -amilase yang akan menyumbat glomerulus ginjal, namun hal ini juga dipengaruhi oleh berat molekul dan molar substitusi HES itu sendiri.¹⁶

SIMPULAN

Loading 500 cc hidroxylethyl starch 130/0,4 (6 %) dan hidroxylethyl starch 200/0,5 (6 %) menyebabkan peningkatan kadar kreatinin, penurunan CCT dan pengurangan jumlah urin yang tidak bermakna secara statistik, serta memberikan

perbedaan hasil yang tidak bermakna terhadap kadar kreatinin dan klirens kreatinin serta produksi urin diantara kedua kelompok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kleinman W, Mikhail M. Spinal, epidural and caudal blocks. In : Morgan GE, Mikhail M, J. *Clinical anesthesiology*. New York : McGraw Hill; 2006; 289-323.
2. Ueyama H, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiva I. —Effect of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal for elective Caesarian Section. *Anesthesiology* 1999 ; 91: 1571 – 6
3. Schortgen F, Brochard L. Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. *Critical Care* 2009;13:130
4. Jatmiko HD. Efek samping pada terapi cairan, Panduan Tatalaksana Terapi Cairan Perioperatif. 2010: 346-368
5. Faubel S, Edelstein CL, Cronin RE. The Patient with Acute Renal Failure. Dalam : Schrier RW. *Manual of Nephrology*
6. Winkelmayr WC, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Kidney International* 2003 ; 64 : 1046–1049.
7. Aviantoro B, Witjaksono. Perbandingan pengaruh isoflurane dan nitroglicerine terhadap klirens kreatinin selama hipotensi terkendali. Bagian Anestesiologi fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Semarang; 1998.
8. Sladen RN. *Anesthetic Physiology : Renal Physiology*. Dalam Miller's anesthesia. 6th ed. Miller RD Pennsylvania : Elsevier Churchill Livingstone, 2005 ; 125-135
9. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *NEJM*; 2006;354:2473-83.
10. Roberta L. Hines RL, Marschall KE. Renal disease. Dalam Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease, 5th ed. Elseiver. Philadelphia;

-
- 2008; 345-360
11. Doran C. Hydroxyethyl starch for resuscitation of trauma patients. *JR Army Med Corps* 2011; 153(3): 154- 159
 12. Sunatrio S. Resusitasi Cairan. Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UI. Jakarta. 2000.
 13. Mulyono I, Harijanto E, Sunatrio S. Cairan Koloid. Panduan Tatalaksana Terapi Cairan Perioperatif. Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi Dan Reanimasi Indonesia. 2009: 120-30.
 14. J-S. Ko, C-S. Kim, H-S. Cho, D-H. Choi. A Randomized Trial of Crystalloid versus Colloid Solution for Prevention of Hypotension During Spinal or Low-Dose Combined Spinal-Epidural Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea. *Int J Obstet Anesth.* 2007 Jan;16(1):8-12
 15. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2010. Issue 1. Art. No.: CD007594, Canada ;2010
 16. Morgan GE, Murray Michael J. Section IV. Physiology, Pathophysiology, & Anesthetic Management, Chapter 31. Renal Physiology & Anesthesia, Chapter 32. Anesthesia for Patients with Renal Disease. In :. *Clinical anesthesiology.* New York : McGraw Hill; 2006; 725-756.
 17. Marie Neylon M, Janice M. Marshall JM, Johns EJ. The effects of systemic hypoxia on renal function in the anaesthetized rat. *Journal of Physiology* 1995; 487(2) :497-511
-