

PENDAHULUAN

Ascites merupakan komplikasi yang sering dijumpai pada pasien dengan sirosis hati dan hipertensi porta. Dari seluruh kejadian asites, sirosis merupakan penyebab 75% kejadian, sementara 25% sisanya diakibatkan oleh keganasan, gagal jantung, infeksi tuberculosi, pankreatitis, atau penyebab lainnya^{1,2}.

Ascites pada penderita sirosis hati terjadi bila didapati hipertensi porta, sehingga menyebabkan ketidakmampuan untuk mengekskresi natrium dalam jumlah yang memadai melalui urin, dan berakibat kepada terjadinya akumulasi natrium. Kejadian tersebut diakibatkan oleh dilatasi arteri splancnic, menyebabkan jumlah aliran darah efektif menurun, yang selanjutnya mengaktivasi reseptor-reseptor sensitive volume di arteri dan sistem kardiopulmonal, dan sistem renin-angiotensin-aldosteron³.

Timbulnya ascites pada pasien sirosis hati berasosiasi dengan prognosis yang buruk serta menurunnya kualitas hidup pada pasien, sehingga ascites merupakan suatu permasalahan yang perlu dicermati pada pasien dengan sirosis hati. Pada 50% pasien dengan sirosis hati yang terkompensasi, setelah melewati 10 tahun, dapat mengalami ascites, sebagai salah satu pertanda kemampuannya mengkompensasi telah terlewat^{1,2}.

Diagnosis ascites sendiri, sejak lama telah dapat dilakukan dengan pemeriksaan fisik. Namun dengan kemajuan teknologi, penggunaan ultrasonografi dapat sangat membantu untuk mengenali adanya ascites, terutama pada kejadian ascites yang minimal dan hanya dapat terdeteksi dengan bantuan ultrasonografi.

Penanganan ascites sendiri saat ini terdiri dari pengaturan diet, berupa pembatasan asupan natrium, pembatasan asupan cairan, penghentian obat-obatan seperti penyekat angiotensin converting enzyme, beta blocker, anti inflamasi non steroid, diuretik (spironolactone dan furosemide), serta parasentesis^{4,5}. Namun, pada beberapa kasus, terjadi keadaan di mana ascites menjadi refrakter. Hal ini menurut International Ascites Club, didefinisikan sebagai ascites yang tidak dapat dimobilisasi atau berulang dengan cepat (semisal pasca parasentesis) dan tidak dapat dicegah dengan pemberian medika mentosa⁶. Kriteria diagnostic untuk ascites refrakter ini antara lain ialah telah mendapat terapi diuretik secara intensif (spironolactone 400 mg.hari dan

furosemide 160 mg/hari) selama setidaknya satu minggu dan restriksi natrium 90 mmol/hari, berat badan turun < 0,8 kg dalam 4 hari, timbulnya ascites grade 2 atau 3 dalam 4 minggu pasaca mobilisasi, atau timbul komplikasi akibat penggunaan diuretik seperti ensefalopati hepatic (tanpa penyebab lalin), gangguan fungsi ginjal ataupun elektrolit yang berat⁶.

Penanganan ascites refrakter sendiri saat ini yang telah direkomendasikan ialah paracentesis dalam volume besar, transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS), peritoneovenous shunt serta transplantasi hati^{4,5}. Terlepas dari modalitas yang telah ada saat ini, mortalitas pasien sirosis hati dengan ascites yang refrakter tetaplah tinggi, yakni 32%⁷. Penggunaan albumin dipikirkan dalam penanganan ascites refrakter ini karena albumin bertanggung jawab terhadap 70% dari komponen tekanan onkotik plasma.

ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki 34 tahun, datang dengan keluhan perut membuncit sejak 1 minggu SMRS. Perut membuncit dengan cepat, terasa tegang, begah, sehingga pasien hanya mampu makan sedikit. Selain itu pasien juga mengeluh kedua tungkai bengkak. Keluhan ini telah 2 kali dialami pasien, pertama kali 3 bulan SMRS, kemudian 2 bulan SMRS. Saat itu pasien dirawat dan dikatakan menderita sirosis hati. Keluhan muntah darah/hita disangkal, BAB hitam disangkal, mata dan tubuh kuning disangkal. Setelah perawatan 2 hari, pasien mengaku buncit tidak berkurang, terasa lebih tegang dan begah, sehingga dilakukan pengeluaran cairan.

Dari pemeriksaan fisik, didapatkan tanda vital stabil, konjungtiva tidak pucat, sclera tidak ikterik, PF paru dan jantung normal, abdomen tampak buncit, mengkilat, terdapat venektasi, hepar dan lien sulit dievaluasi, nyeri tekan tidak ada, shifting dullness (+), bising usus normal, ekstremitas bawah edema.

Hasil lab awal DPL 10,4/34,4/5400/92000 SGOT-PT 17-22 cr 0,5 elektrolit 129/3,8/101 bilirubin total 1,1 PT 1,6 x kontrol, aPTT < 1,5x kontrol, albumin 2,51

PERTANYAAN KLINIS

Apakah pemberian albumin bersamaan dengan furosemide dapat bermanfaat pada pasien tersebut?

PENELUSURAN BUKTI

Dilakukan penelusuran menggunakan mesin pencari PubMed dan ClinicalTrial.gov untuk menjawab pertanyaan klinis tersebut.

Tabel 1. Strategi Pencarian dengan bantuan PubMed dan ClinicalTrials.gov

Situs Pencari	Kata Kunci	Hasil
PubMed	(((((refractory[Title/Abstract]) OR refracter[Title/Abstract])) AND ascites[Title/Abstract])) AND ((treatment[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract])) AND ((furosemide[Title/Abstract]) AND albumin[Title/Abstract])	1
ClinicalTrials.gov	“albumin furosemide” AND “ascites”	1

Penapisan jurnal dikerjakan dengan memasukkan kriteria inklusi dan eksklusi. Tulisan yang akan diambil hanya yang tulisan yang ditulis dalam bahasa Inggris, menggunakan pasien usia dewasa, tanpa pembatasan tahun penerbitan. Penapisan berikutnya dilakukan dengan membaca abstrak dari masing-masing tulisan untuk menilai apakah tulisan tersebut sesuai dengan pertanyaan klinis. Pada akhirnya hanya terdapat satu studi yang memenuhi kriteria.

Tanggal Pencarian
22/06/2015

(((((refractory[Title/Abstract]) OR refracter[Title/Abstract])) AND ascites[Title/Abstract])) AND ((treatment[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract])) AND ((furosemide[Title/Abstract]) AND albumin[Title/Abstract])

12

Kriteria Inklusi :

- Bahasa Inggris
- Populasi dewasa



Pembatasan Pencarian

Kriteria eksklusi :

- Studi pada hewan
- Populasi anak-anak

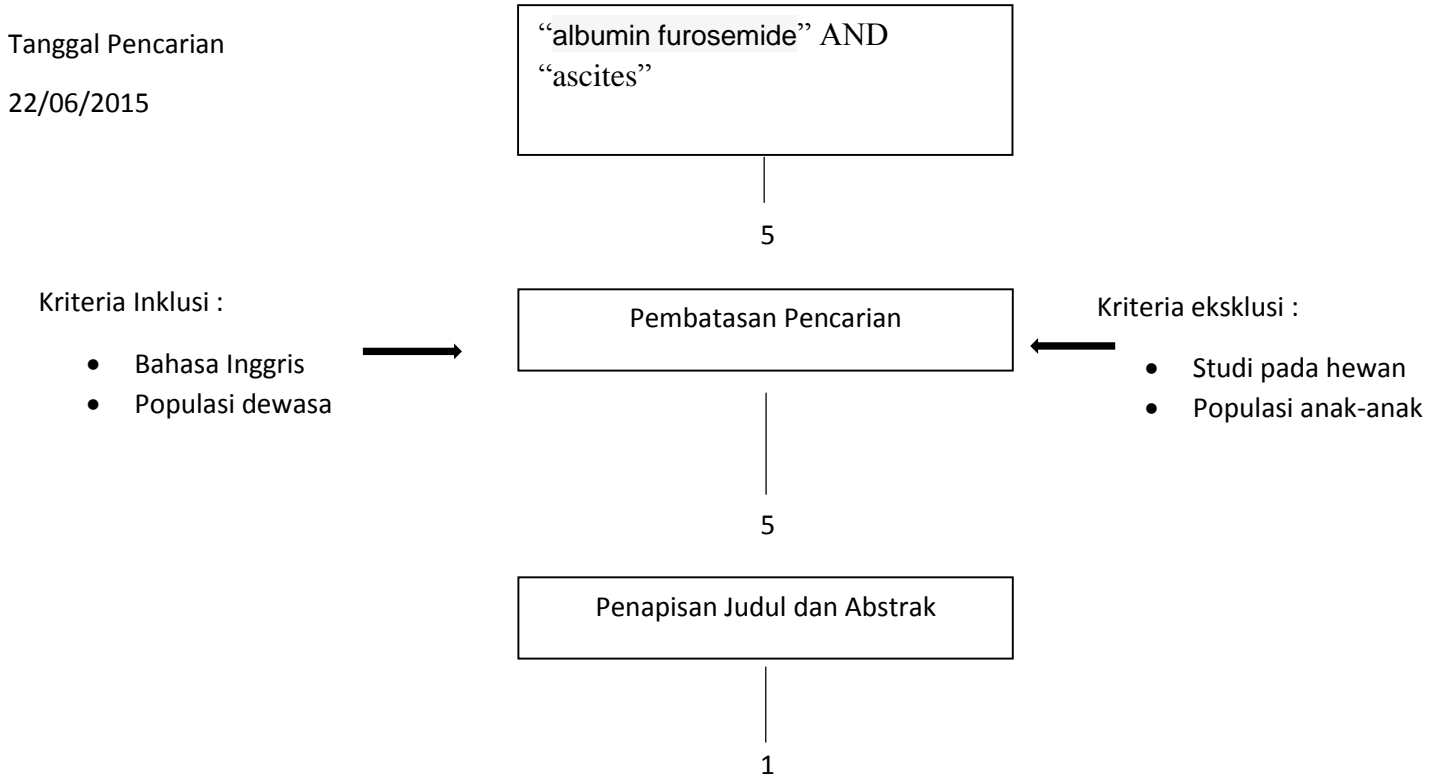


12

Penapisan Judul dan Abstrak

1

Gambar 1. Alur pencarian pada PubMed



Gambar 2. Alur pencarian pada ClinicalTrials.gov

Hasil

Dari penelusuran menggunakan mesin pencari PubMed dan ClinicalTrials.gov, kami menemukan satu buah tulisan/studi yang kami nilai paling mendekati/relevan dengan pertanyaan klinis. Dari PubMed kami menemukan studi yang dilakukan oleh Chalasani⁸, sementara dari ClinicalTrials.gov ditemukan satu studi fase 4 yang masih berlangsung oleh Bernardi (ANSWER study)

Studi yang oleh Chalasani⁸, dilakukan di Indiana, di sebuah rumah sakit Universitas, dengan tujuan apakah penggunaan albumin, baik sebagai mixtures (campuran) maupun terpisah dapat meningkatkan respons diuretik (furosemide). Pasien yang dilibatkan dalam studi ini ialah pasien yang telah didiagnosis sirosis dan dikonfirmasi dengan biopsi, dengan ketentuan stabil secara klinis, tidak terdapat infeksi yang aktif, perdarahan saluran cerna, atau kondisi akut lainnya.

Pasien yang baru berhenti mengkonsumsi alkohol < 1 tahun, creatinine serum > 2mg/dL, ekskresi urin dalam 24 jam < 100 ml, atau sudah menjalani shunt tidak dimasukkan dalam studi. Dari penyaringan didapati 13 pasien. Pasien dimasukkan ke dalam bangsal perawatan. Saat dimulainya studi, penggunaan diuretik dihentikan, pasien menjalani pemeriksaan laboratorium secara lengkap, kemudian mulai menjalani protokol penelitian. Diet yang diberikan ialah 30 mEq natrium, 60-80 mEq kalium, serta 3 liter cairan/hari. Serum kreatinin dan elektrolit, serta urin 24 jam diperiksa keesokan harinya. Pasien dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu yang menerima albumin saja (25 gram), 40 mg furosemide intra vena saja, mixtures (campuran) albumin (25 gram) dan furosemide (40 mg), serta yang menerima albumin dan furosemide dengan menggunakan dua akses vena yang terpisah. Urine akan diambil sampelnya pada jam ke 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 dan 24 jam.

Dari karakteristik pasien, didapati bahwa usia rata-rata 51 tahun, dengan penyebab sirosis yang beragam, serta skor Child-Pugh-Tourette rata-rata 8,5. Detil darai karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2. Karakteristik pasien

Age (yr)	51.2 ± 8.1
Gender (M/F)	11/2
Cause of hypoalbuminemia	
hepatitis C	3
hepatitis B + C	3
alcohol	2
alcohol + hepatitis C	3
α ₁ antitrypsin deficiency	1
cryptogenic	1
Child-Pugh score	8.5 ± 1.0
Child-Pugh class (B/C)	11/2
Serum albumin concentration (g/dl)	3.0 ± 0.6
Serum bilirubin concentration (mg/dl)	2.0 ± 0.7
Serum creatinine concentration (mg/dl)	0.99 ± 0.2
Serum alanine aminotransferase activity (IU/L)	70 ± 63

^a Data are mean ± SD.

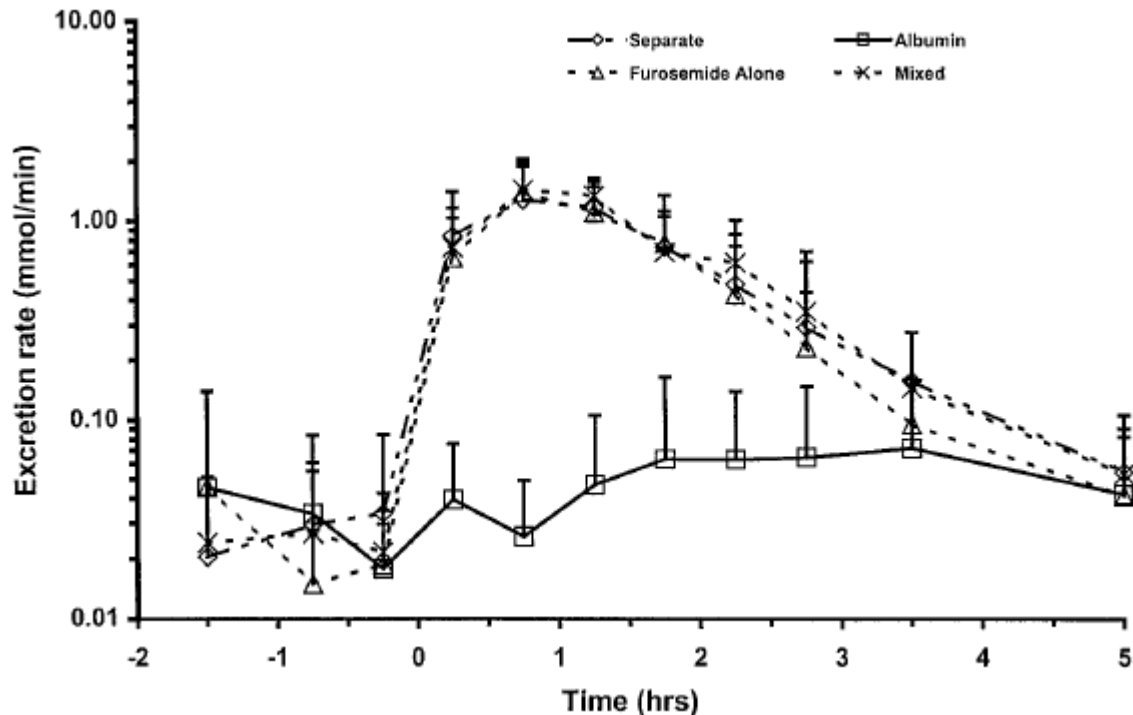
Dari hasil pengumpulan data urin, didapati bahwa penggunaan albumin dapat meningkatkan efek furosemide baik dalam peningkatan jumlah urin, maupun jumlah natrium yang diekskresikan, serta memperlambat ekskresi furosemide dari urine.

Tabel 3. Hasil analisa urin pasca pengumpulan 6 jam

	Albumin Alone	Furosemide Alone	Albumin + Furosemide, Separate	Albumin + Furosemide, Premixed
Urine volume (ml)	1497 ± 236	2686 ± 230	2956 ± 231	2830 ± 231
Urinary sodium excretion (mEq)	19 ± 15	154 ± 14	172 ± 15	165 ± 14
Urinary furosemide excretion (mg)		22.0 ± 1.5	22.1 ± 1.4	18.6 ± 1.5

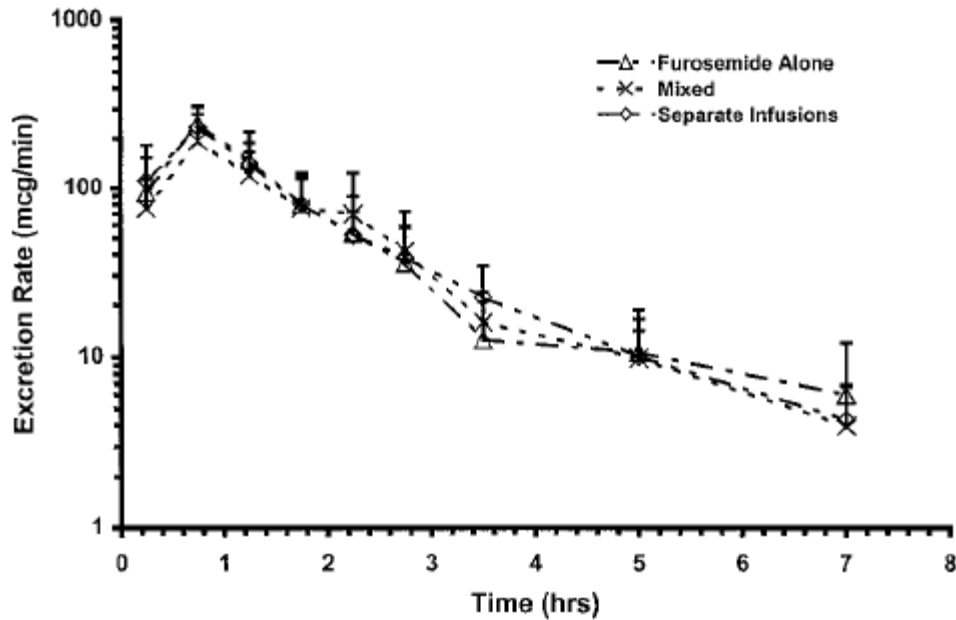
Dari tabel di atas terlihat bahwa volume urin pada kelompok yang mendapatkan albumin bersamaan dengan furosemide, baik dalam bentuk campuran ataupun terpisah, produksi urin lebih banyak dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapatkan albumin saja ataupun furosemide saja. Begitu pula dengan ekskresi natrium dan ekskresi furosemide dari urin, kelompok yang mendapatkan albumin dan furosemide lebih baik dari yang hanya mendapat albumin saja ataupun furosemide saja.

Sementara secara grafik, perbandingan ekskresi natrium pada tiap-tiap kelompok dapat dilihat pada bagan berikut.



Gambar 3. Grafik ekskresi natrium pada masing-masing kelompok

Grafik perbandingan ekskresi furosemide melalui urin dapat dilihat pada bagan berikut.



Gambar 4. Grafik ekskresi furosemide

Selanjutnya dilakukan telaah kritis terhadap studi ini, dengan menggunakan perangkat telaah kritis dari *Central For Evidence Based Medicine University of Oxford*.

1a. R- Was the assignment of patients to treatments <u>randomised</u> ?	
What is best?	Where do I find the information?
<i>Centralised computer randomisation</i> is ideal and often used in multi-centred trials. Smaller trials may use an <i>independent</i> person (e.g, the hospital pharmacy) to "police" the randomization.	The Methods should tell you how patients were allocated to groups and whether or not randomisation was concealed.
This paper: Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>	
Comment: Tidak dilakukan metode randomisasi pada studi	
1b. R- Were the groups <u>similar</u> at the start of the trial?	
What is best?	Where do I find the information?
If the randomisation process worked (that is, achieved comparable groups) the groups should be similar. The more similar the groups the better it is. There should be some indication of whether differences between groups are statistically significant (ie. p values).	The Results should have a table of "Baseline Characteristics" comparing the randomized groups on a number of variables that could affect the outcome (ie. age, risk factors etc). If not, there may be a description of group similarity in the first paragraphs of the Results section.

<p>This paper: Yes No <input type="checkbox"/> Unclear <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Tidak diketahui distribusi pasien pada masing-masing kelompok</p>	
<p>2a. A - Aside from the allocated treatment, were groups treated equally?</p>	
<p>What is best?</p>	<p>Where do I find the information?</p>
<p>Apart from the intervention the patients in the different groups should be treated the same, eg., additional treatments or tests.</p>	<p>Look in the Methods section for the follow-up schedule, and permitted additional treatments, etc and in Results for actual use.</p>
<p>This paper: Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/></p>	
<p>2b. A - Were all patients who entered the trial accounted for? - and were they analysed in the groups to which they were randomised?</p>	
<p>What is best?</p>	<p>Where do I find the information?</p>
<p>Losses to follow-up should be minimal – preferably less than 20%. However, if few patients have the outcome of interest, then even small losses to follow-up can bias the results. Patients should also be analysed in the groups to which they were randomised – ‘<i>intention-to-treat analysis</i>’.</p>	<p>The Results section should say how many patients were randomised (eg., Baseline Characteristics table) and how many patients were actually included in the analysis. You will need to read the results section to clarify the number and reason for losses to follow-up.</p>
<p>This paper: Yes No <input checked="" type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/></p>	
<p>3. M - Were measures <u>objective</u> or were the patients and clinicians kept “blind” to which treatment was being received?</p>	
<p>What is best?</p>	<p>Where do I find the information?</p>
<p>It is ideal if the study is ‘double-blinded’ – that is, both patients and investigators are unaware of treatment allocation. If the outcome is <i>objective</i> (eg., death) then blinding is less critical. If the outcome is <i>subjective</i> (eg., symptoms or function) then blinding of the outcome assessor is critical.</p>	<p>First, look in the Methods section to see if there is some mention of masking of treatments, eg., placebos with the same appearance or sham therapy. Second, the Methods section should describe how the outcome was assessed and whether the assessor/s were aware of the patients' treatment.</p>

This paper: Yes No Unclear

Comment: studi tidak menggunakan placebo, kelompok terapi dan kontrol dapat menyadari tengah mendapat perlakuan yang berbeda

1. How large was the treatment effect?

What is the measure?	What does it mean?
<p>Relative Risk (RR) = risk of the outcome in the treatment group / risk of the outcome in the control group.</p> <p>Can't tell</p>	<p>The relative risk tells us how many times more likely it is that an event will occur in the treatment group relative to the control group. An RR of 1 means that there is no difference between the two groups thus, the treatment had no effect. An RR < 1 means that the treatment decreases the risk of the outcome. An RR > 1 means that the treatment increased the risk of the outcome.</p> <p>Since the RR < 1, the treatment decreases the risk of death.</p>
<p>Absolute Risk Reduction (ARR) = risk of the outcome in the control group - risk of the outcome in the treatment group. This is also known as the absolute risk difference.</p> <p>Can't tell</p>	<p>The absolute risk reduction tells us the absolute difference in the rates of events between the two groups and gives an indication of the baseline risk and treatment effect. An ARR of 0 means that there is no difference between the two groups thus, the treatment had no effect.</p>
<p>Relative Risk Reduction (RRR) = absolute risk reduction / risk of the outcome in the control group. An alternative way to calculate the RRR is to subtract the RR from 1 (eg. $RRR = 1 - RR$)</p> <p>Can't tell</p>	<p>The relative risk reduction is the complement of the RR and is probably the most commonly reported measure of treatment effects. It tells us the reduction in the rate of the outcome in the treatment group relative to that in the control group.</p>
<p>Number Needed to Treat (NNT) = inverse of the ARR and is calculated as $1 / ARR$.</p>	<p>The number needed to treat represents the number of patients we need to treat with the experimental therapy in order to prevent 1 bad outcome and incorporates the duration of treatment. Clinical significance can be determined to some extent by looking at the NNTs, but</p>

In our example, the NNT = $1/0.05 = 20$	also by weighing the NNTs against any harms or adverse effects (NNHs) of therapy. We would need to treat 20 people for 2 years in order to prevent 1 death.
2. How precise was the estimate of the treatment effect?	
Can't tell	

Will the results help me in caring for my patient? (External Validity/Applicability)

<p>The questions that you should ask before you decide to apply the results of the study to your patient are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is my patient so different to those in the study that the results cannot apply? No • Is the treatment feasible in my setting? Yes • Will the potential benefits of treatment outweigh the potential harms of treatment for my patient? Yes
--

Sementara itu, dari ClinicalTrials.gov didapatkan satu buah hasil, studi fase 4 yang tengah dilakukan oleh Bernardi, dilakukan di Italia dengan melibatkan sebanyak 44 *center*. Studi ini bertujuan untuk menilai pemberian albumin pada pasien sirosis dengan ascites, hubungannya dengan mortalitas, jumlah paracentesis yang terjadi, kualitas hidup, *cost-effective*, serta angka kejadian TIPS. Perekrutan pasien telah selesai pada November 2014 (dimulai Februari 2011), namun hingga saat ini publikasi hasil penelitian belum ada.

KESIMPULAN

Pemberian albumin sebagai bersamaan dengan furosemide terlihat menjanjikan dalam penanganan ascites pada pasien dengan sirosis hati, namun hingga saat ini belum didapatkan studi dalam skala besar, dan lebih penting lagi, dengan karakteristik pasien yang spesifik yaitu ascites yang telah refrakter. Dalam tataran klinis, dikarenakan belum didapati cukup bukti yang mendukung penggunaan albumin bersamaan dengan furosemide pada penanganan ascites yang refrakter pada pasien sirosis hati, maka hingga saat ini belum dapat diterapkan dalam praktis sehari-hari.