

DISERTASI

**PERBANDINGAN EFEK RESUSITASI ANTARA CAIRAN RINGER
LAKTAT DENGAN KOMBINASI RINGER LAKTAT/HES 6% (130/0,4)
2:1 PADA PASIEN DENGAN SYOK HEMORAGIK
Kajian terhadap: Kadar Laktat dan Syndecan-1**

***COMPARISON OF RESUSCITATION EFFECT BETWEEN RINGER'S
LACTATE AND COMBINATION RINGER'S LACTATE 6%/HES (130/0.4)
WITH RATIO 2:1 IN PATIENT WITH HEMORRHAGIC SHOCK
A Review on: Lactate and Syndecan-1 Level***

Rezki Hardiyanti



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPELIALIS ANESTESIOLOGI
DAN TERAPI INTENSIF
KONSENTRASI TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**PERBANDINGAN EFEK RESUSITASI ANTARA CAIRAN RINGER
LAKTAT DENGAN KOMBINASI RINGER LAKTAT/HES 6% (130/0,4)
2:1 PADA PASIEN DENGAN SYOK HEMORAGIK
Kajian terhadap: Kadar Laktat dan Syndecan-1**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Subspesialis (Sp-2)

Program Studi
Subspesialis Anestesiologi Dan Terapi Intensif

Konsentrasi Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

Rezki Hardiyanti

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS ANESTESIOLOGI
DAN TERAPI INTENSIF
KONSENTRASI TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024



LEMBAR PENGESAHAN (DISERTASI)

**PERBANDINGAN EFEK RESUSITASI ANTARA CAIRAN RINGER
LAKTAT DENGAN KOMBINASI RINGER LAKTAT/HES 6% (130/0,4)
2:1 PADA PASIEN DENGAN SYOK HEMORAGIK
Kajian terhadap: Kadar Laktat dan Syndecan-1**

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Rezki Hardiyanti, Sp.An-TI
Nomor Pokok : C018202004

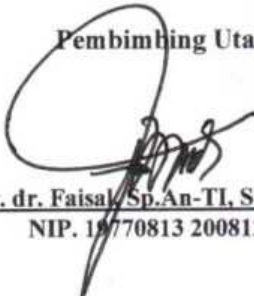
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 25 April 2024


Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

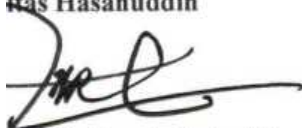

Dr. dr. Faisal, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K)
NIP. 19770813 200812 1 002

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. dr. Svafri Kamsul Arif, Sp.An-TI, Subsp.T.I.s(K),
Subsp.An.Kv.(K)
NIP. 19670524 199503 1 001

Ketua Program Studi
Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin




Ramli Ahmad, Sp.An-TI,
(K), Subsp.An.O.(K)
NIP. 190323 198702 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "PERBANDINGAN EFEK RESUSITASI ANTARA CAIRAN RINGER LAKTAT DENGAN KOMBINASI RINGER LAKTAT/HES 6% (130/0,4) 2:1 PADA PASIEN DENGAN SYOK HEMORAGIK, Kajian terhadap: Kadar Laktat dan Syndecan-1" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-TI, Subsp.TI (K) sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-TI, Subsp.TI (K), Subsp.An.Kv(K) sebagai Pembimbing Pendamping.

Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka disertasi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa disertasi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 8 Mei 2024



Rezki Hardiyanti

C018202004



PRAKATA

Puji Tuhan atas segala rahmat, berkat, dan kasih karunia-Nya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

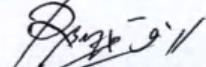
Pertama-tama, saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada orang tua saya Muh. Taufik A dan Muliati, suami saya Mayor (Kes) dr. Bhayu Rizallinoor, Sp.BS, FINPS, saudara dan orang-orang terdekat saya yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menyelesaikan disertasi ini dengan baik.

Saya juga berterima kasih kepada dosen pembimbing Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-TI, Subsp.TI (K) dan Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-TI, Subsp.TI (K), Subsp.An.Kv(K) yang telah meluangkan waktu dan selalu memberikan arahan, masukan, dan bimbingan selamaproses penelitian. Terima kasih atas kesabaran, dedikasi dan dukungannya.

Saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf pengajar Program Studi Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Konsentrasi Terapi Intensif FK UNHAS atas segala dukungan dan bimbingan yang diberikan selama proses pendidikan. Saya juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf administrasi Program Studi Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Konsentrasi Terapi Intensif FK UNHAS atas segala bantuan yang diberikan selama prsoes pendidikan. Tidak lupa, saya mengucapkan terima kasih kepada teman sejawat MPPD Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif, yang senantiasa saling memberikan semangat dalam menjalani pendidikan. Semoga disertasi ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan praktik medis di masa depan.



Makassar, 8 Mei 2024


Rezki Hardiyanti

ABSTRAK

Latar belakang: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan antara efek resusitasi cairan Ringer Laktat (RL) dengan kombinasi Ringer Laktat/HES 6% (130/0,4) perbandingan 2:1 (RLH) pada pasien dengan syok hemoragik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan pendekatan cohort prospektif. Penelitian ini dilakukan di kamar operasi dan ICU RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Sulawesi Selatan. Penelitian berlangsung dari September 2022-Februari 2023. Peserta adalah pasien yang menjalani prosedur pembedahan elektif dengan perkiraan perdarahan yang menyebabkan syok hemoragik kelas II dan III.

Hasil: Resusitasi dengan cairan RL dan kombinasi RLH dapat menurunkan kadar laktat dan Syndecan-1 pada pasien syok hemoragik. Tidak terdapat perbedaan signifikan antara efek resusitasi dengan RL dibandingkan dengan cairan kombinasi RLH, tetapi cairan kombinasi RLH cenderung lebih cepat menurunkan kadar laktat dan Syndecan-1 pada pasien syok hemoragik dibandingkan cairan RL. Cairan kombinasi RLH dapat menurunkan kadar laktat dan Syndecan-1 6 jam setelah resusitasi, baik pada pasien dengan syok hemoragik kelas II maupun kelas III.

Kesimpulan: Kombinasi cairan RLH lebih baik dalam hal kecepatan mencapai target resusitasi (menurunkan kadar laktat dan Syndecan-1) daripada cairan RL.

Kata kunci: HES 6% (130/0,4), resusitasi, Ringer Laktat, syok hemoragik



ABSTRACT

Objective: *This study aimed to compare the resuscitation effect of Ringer's Lactate (RL) solution and the combination of Ringer's Lactate/6% HES (130/0.4) with a 2:1 ratio (RLH) in patients with hemorrhagic shock.*

Method: *The design of this study is a prospective, cohort, experimental study. This study was conducted in the operating room and ICU of Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, South Sulawesi, from September 2022 to February 2023. The participants of this study were the patients undergoing elective surgery estimated to cause hemorrhagic shock class II and III.*

Results: *Resuscitating with RL and RLH solutions may decrease lactate and Syndecan-1 levels in patients with hemorrhagic shock. There were no significant differences in the resuscitation effect between both groups. However, RLH solutions tended to decrease lactate and Syndecan-1 levels in patients with hemorrhagic shock faster than RL solutions. RLH solution may decrease lactate and Syndecan-1 levels 6 hours after resuscitation, either in patients with hemorrhagic shock class II or class III.*

Conclusions: *RLH solutions provide a better profile for rapidly achieving the resuscitation target (decrease lactate and Syndecan-1 levels) than RL alone.*

Keywords: *6% HES (130/0.4), resuscitation, Ringer's Lactate, hemorrhagic shock*



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1. LATAR BELAKANG.....	1
I.2. RUMUSAN MASALAH.....	3
I.3. TUJUAN PENELITIAN.....	4
I.3.1. TUJUAN UMUM.....	4
I.3.2. TUJUAN KHUSUS.....	4
I.4. MANFAAT PENELITIAN.....	4
I.4.1. MANFAAT PENGEMBANGAN ILMU.....	4
I.4.2. MANFAAT APLIKASI KLINIS.....	4
I.4.3. MANFAAT METODOLOGI.....	5
BAB II LANDASAN TEORI.....	6
II.1. SYOK HEMORAGIK.....	6
II.2. MAKROSIRKULASI.....	6
II.3. MIKROSIRKULASI.....	8
II.4. RESUSITASI PADA SYOK HEMORAGIK.....	9
II.5. JENIS CAIRAN RESUSITASI PADA SYOK HEMORAGIK.....	11
II.5.1. RINGER LAKTAT.....	13
<i>DROXYETHYL STARCH (HES)</i>	15
KOMBINASI RINGER LAKTAT DAN HES.....	17
KOKALIKS DAN RESUSITASI.....	18



II.7. KADAR LAKTAT DARAH.....	19
II.8. KADAR SYNDECAN-1	22
II.9. KERANGKA TEORI.....	23
II.10. KERANGKA KONSEP	24
II.11. HIPOTESIS PENELITIAN.....	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	25
III.1. DESAIN PENELITIAN.....	25
III.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	25
III.2.1. TEMPAT PENELITIAN	25
III.2.2. WAKTU PENELITIAN.....	25
III.3. POPULASI DAN SAMPEL	25
III.3.1. POPULASI.....	25
III.3.2. SAMPEL.....	25
III.4. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	26
III.5. KRITERIA INKLUSI, EKSKLUSI, DAN <i>DROP OUT</i>	26
III.5.1. KRITERIA INKLUSI	26
III.5.2. KRITERIA EKSKLUSI.....	26
III.5.3. KRITERIA <i>DROP OUT</i>	27
III.6. PERSETUJUAN ETIK PENELITIAN	27
III.7. METODE KERJA	27
III.7.1. ALOKASI SUBYEK	27
III.7.2. CARA PENELITIAN	27
III.8. ALUR PENELITIAN.....	28
III.9. IDENTIFIKASI VARIABEL DAN KLASIFIKASI VARIABEL.....	29
III.9.1. IDENTIFIKASI VARIABEL	29
III.9.2. KLASIFIKASI VARIABEL.....	29
III.9.3. DEFINISI OPERASIONAL	29
III.10. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA	30
PERSONALIA PENELITIAN.....	31
HASIL PENELITIAN	32
MOGENITAS	32



IV.2. KADAR LAKTAT	32
IV.2.1. PERBANDINGAN KADAR LAKTAT.....	32
IV.2.2. PERBANDINGAN PERUBAHAN KADAR LAKTAT	34
IV.2.3. PERUBAHAN KADAR LAKTAT BERDASARKAN KELAS PERDARAHAN.....	34
IV.3. KADAR SYNDECAN-1	36
IV.3.1. PERBANDINGAN KADAR SYNDECAN-1.....	37
IV.3.2. PERBANDINGAN PERUBAHAN KADAR SYNDECAN-1	37
IV.3.3. PERUBAHAN KADAR SYNDECAN-1 BERDASARKAN KELAS PERDARAHAN.....	38
BAB V PEMBAHASAN	41
V.1. EFEK RESUSITASI CAIRAN RL DAN RLH TERHADAP KADAR LAKTAT.....	41
V.2. EFEK RESUSITASI CAIRAN RL DAN RLH TERHADAP KADAR SYNDECAN-1.....	43
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	46
VI.1. KESIMPULAN.....	46
VI.2. SARAN	47
DAFTAR PUSTAKA	48



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Komposisi Ringer Laktat	14
Tabel 4.1. Data Demografi.....	32
Tabel 4.2. Perbandingan kadar laktat sebelum dan setelah resusitasi.....	32
Tabel 4.3. Perbandingan Kadar Laktat antara kedua kelompok	33
Tabel 4.4. Perbandingan perubahan kadar laktat antara kedua kelompok.....	34
Tabel 4.5. Perbandingan perubahan kadar laktat 6 dan 24 jam setelah resusitasi pada kelompok RL berdasarkan kelas syok hemoragik	34
Tabel 4.6. Perbandingan perubahan kadar laktat 6 jam dan 24 jam setelah resusitasi pada kelompok RLH.....	35
Tabel 4.7. Perbandingan Perubahan Kadar Laktat antara Kedua Kelompok Berdasarkan Kelas Syok Hemoragik.....	35
Tabel 4.8. Perbandingan kadar Syndecan-1 sebelum dan setelah resusitasi.....	36
Tabel 4.9. Perbandingan Kadar Syndecan-1 antara kedua kelompok.....	37
Tabel 4.10 Perbandingan perubahan kadar Syndecan-1 antara kedua kelompok..	37
Tabel 4.11. Perbandingan Syndecan-1 laktat 6 dan 24 jam setelah resusitasi pada kelompok RL berdasarkan kelas syok hemoragik	38
Tabel 4.12. Perbandingan perubahan kadar laktat 6 jam dan 24 jam setelah resusitasi pada kelompok RLH	39
Tabel 4.13. Perbandingan Perubahan Kadar Syndecan-1 antara kedua kelompok berdasarkan kelas syok hemoragik.....	39



DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1 Perbandingan kadar laktat antara kedua kelompok.....	33
Gambar 4.2 Perbandingan kadar laktat antara kedua kelompok berdasarkan kelas perdarahan.....	35
Gambar 4.3 Perbandingan kadar Syndecan-1 antara kedua kelompok.....	37
Gambar 4.4 Perbandingan kadar Syndecan-1 antara kedua kelompok berdasarkan kelas perdarahan.....	40



BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Syok hemoragik merupakan sebuah bentuk syok hipovolemik di mana kehilangan darah yang berat menyebabkan penghantaran oksigen yang tidak adekuat pada tingkat seluler. Perdarahan masif dapat disebabkan karena trauma, pembedahan, persalinan, dan ruptur aneurisma pembuluh darah. Tingkat mortalitas syok hemoragik mencapai 60.000 kematian pertahun di Amerika Serikat dan diperkirakan 1,9 juta di seluruh dunia, serta 1,5 juta umumnya terjadi pada usia muda. Belum ada data epidemiologik mengenai syok hemoragik di Indonesia. Syok hemoragik menyebabkan penghantaran oksigen tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen untuk metabolisme aerob. Pada keadaan ini, metabolisme sel mengalami transisi menjadi anaerob. Asam laktat, fosfat anorganik, dan radikal oksigen mulai terakumulasi sebagai akibat dari menumpuknya kekurangan oksigen. Pada tingkat jaringan, hipovolemia dan vasokonstriksi menyebabkan hipoperfusi dan kerusakan organ akhir pada ginjal, hepar, usus, dan otot skelet, yang dapat menyebabkan kegagalan multiorgan. Pasien yang selamat dari syok hemoragik umumnya mengalami penurunan status fungsional sehingga terkait dengan peningkatan mortalitas jangka panjang.¹

Penanganan yang tepat diperlukan untuk mencegah peningkatan morbiditas dan mortalitas. Strategi resusitasi syok hemoragik yang optimal masih kontroversial. Penanganan yang tepat mulai dari jenis cairan resusitasi, target tekanan darah, strategi transfusi dan pencegahan koagulapati, begitupula dengan target resusitasi untuk mencapai perbaikan mikrosirkulasi masih menjadi perdebatan.^{1,2}



Morbiditas utama penanganan pasien syok hemoragik adalah mengontrol tekanan darah dan resusitasi cairan untuk mempertahankan makrosirkulasi dan mikrosirkulasi serta oksigenasi jaringan.² Sebuah penelitian menjelaskan bahwa

perbaikan makrosirkulasi tidak selalu diikuti dengan perbaikan mikrosirkulasi saluran cerna. Hal yang sama pada penelitian lain menjelaskan koherensi makrosirkulasi dan mikrosirkulasi, di mana pada kondisi syok hemoragik dapat terjadi inkorensi. Hal ini menyebabkan berlanjutnya proses kerusakan organ meskipun tekanan darah sudah mencapai nilai normal.³

Mikrosirkulasi adalah pembuluh darah yang ukurannya kurang dari 100 mikrometer, tidak dapat dilihat secara kasat mata. Salah satu fungsinya mengatur aliran darah ke kapiler hingga terjadi perpindahan oksigen ke sel. Gangguan mikrosirkulasi akan menyebabkan hipoperfusi, hipoksia dan metabolisme anaerob. Terdapat beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai mikrosirkulasi, di antaranya laktat dan syndecan-1. Laktat menggambarkan metabolisme sel dan fungsi mitokondria. Bila terjadi syok dalam 30 menit akan terjadi peningkatan laktat. Laktat darah dapat diukur pada darah perifer. Syndecan-1 adalah komponen glikokaliks. Glikokaliks berada pada permukaan endotel kapiler. Syndecan dapat terlepas ke dalam darah oleh karena syok hemoragik. Peningkatan syndecan-1 menandakan terjadinya cedera pada endotel. Syndecan-1 dapat diperiksa kadarnya dalam darah dengan pemeriksaan ELISA.⁴

Resusitasi dengan cairan kristaloid dalam jumlah besar dapat memperburuk keadaan pasien karena edema jaringan dan penurunan kadar faktor pembekuan darah. Ringer laktat (RL) banyak tersedia dan sering digunakan sebagai cairan resusitasi pada syok hemoragik. Aman dan tidak mahal dan cairan cepat bergeser ke kompartemen ekstraseluler, mengisi defisit cairan ekstraseluler yang menyertai kehilangan darah. Karena pergerakan yang cepat ke ekstraseluler, maka diperlukan jumlah yang lebih banyak untuk mencapai resusitasi yang adekuat. Resusitasi yang agresif disertai dengan peningkatan sitokin TNF alfa, IL-1 dan IL-6.⁵

Ada beberapa jenis koloid yang tersedia yaitu albumin, HES dan gelatin. *Hydroxyethyl starch* (HES) adalah nama induk dari sekelompok polimer sintetik yang merupakan *plasma expander* yang paling sering digunakan dalam pengobatan



HES mempunyai beberapa keuntungan yaitu lebih murah dibanding Reaksi alergi lebih kurang dibanding albumin dan gelatin. Lebih lama di intravaskular. Penggunaan utama larutan HES adalah untuk

meningkatkan volume intravaskular selama syok hipovolemik dan untuk meningkatkan tekanan osmotik koloid intravaskular selama keadaan hipoalbuminemia. HES disintesis dari amilopektin, pati alami yang berasal dari jagung atau kentang, yang dihidroksilasi untuk mencegah degradasi yang cepat oleh α -amilase dalam sirkulasi.^{3,6}

Berdasarkan pertimbangan hal tersebut, strategi resusitasi syok hemoragik dengan menggunakan cairan RL kombinasi dengan HES 6% (130/0,4) digunakan, tetapi apakah resusitasi cairan ringer laktat kombinasi dengan HES 6% (130/0,4) dapat memberikan perbaikan oksigenasi jaringan dan pemulihan mikrosirkulasi yang lebih baik belum diketahui. Hal ini telah diteliti oleh Muchtar dkk pada subyek kelinci dan didapatkan efek resusitasi yang lebih baik pada pemberian kombinasi RL dengan HES 6% (200/0,5).⁷

Berbagai penelitian yang meneliti efek resusitasi terhadap parameter mikrosirkulasi dan makrosirkulasi telah dilakukan pada model hewan maupun manusia. penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa resusitasi syok hemoragik tidak hanya memperhatikan parameter makrovaskuler sebagai parameter keberhasilan resusitasi. Peningkatan kadar laktat dan degradasi glikokaliks merupakan parameter mikrovaskuler juga bermakna pada syok hemoragik dan perbaikannya dipengaruhi oleh jenis cairan resusitasi. Sebuah penelitian sebelumnya telah berhasil membuktikan manfaat resusitasi kombinasi Ringer Laktat dan HES 6% (130/0,4) terhadap luaran pada model hewan. Penelitian ini merupakan lanjutan penelitian tersebut terhadap manusia.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini antara lain: Bagaimana perbandingan efek resusitasi cairan Ringer Laktat dengan Ringer Laktat kombinasi HES 6% (130/0,4) pada pasien syok hemoragik?



I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan efek resusitasi cairan Ringer Laktat dengan cairan Ringer Laktat kombinasi HES 6% (130/0,4).

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai perubahan kadar laktat darah terhadap resusitasi cairan Ringer Laktat pada pasien syok hemoragik.
2. Menilai perubahan kadar Syndecan-1 terhadap resusitasi cairan Ringer Laktat pada pasien syok hemoragik.
3. Menilai perubahan kadar laktat darah terhadap resusitasi cairan kombinasi Ringer Laktat dengan HES 6% (130/0,4) perbandingan 2:1 pada pasien syok hemoragik.
4. Menilai perubahan kadar syndecan-1 terhadap resusitasi cairan kombinasi Ringer Laktat dengan HES 6% (130/0,4) perbandingan 2:1 pada pasien syok hemoragik.
5. Membandingkan perubahan kadar laktat darah antara kelompok resusitasi cairan Ringer Laktat dengan kombinasi Ringer Laktat dengan HES 6% (130/0,4) perbandingan 2:1. pada pasien syok hemoragik.
6. Membandingkan perubahan kadar syndecan-1 antara kelompok resusitasi cairan Ringer Laktat dengan kombinasi Ringer Laktat dengan HES 6% (130/0,4) perbandingan 2:1. pada pasien syok hemoragik.

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Untuk pengembangan ilmu, dengan penelitian ini diharapkan dapat mengetahui pengaruh resusitasi cairan dengan Ringer Laktat dan kombinasi cairan Ringer Laktat dengan HES 6% (130/0,4) sebagai terapi syok hemoragik terhadap r mikrosirkulasi laktat dan Syndecan-1 pada pasien syok hemoragik.



Manfaat Aplikasi Klinis

Manfaat aplikasi klinis penelitian ini antara lain sebagai berikut.

1. Dapat diterapkan secara klinis sebagai pertimbangan terapi syok hemoragik.
2. Memperbaiki kualitas luaran pasien syok hemoragik baik dari segi makrovaskuler maupun mikrovaskuler.

I.4.3 Manfaat Metodologi

Adapun untuk metodologi, penelitian ini bermanfaat sebagai salah satu metode dalam melakukan penelitian untuk menentukan variabel yang berkaitan dengan efek resusitasi pada pasien syok hemoragik.



BAB II

LANDASAN TEORI

II.1 Syok Hemoragik

Syok adalah suatu keadaan di mana terjadi penurunan perfusi ke jaringan dan sel, yang bila berlanjut akan menyebabkan kerusakan jaringan dan kematian. Pada fase awal, kerusakan ini dapat kembali pulih (reversibel), tetapi jika tidak mendapat penanganan yang memadai, dapat terjadi kerusakan yang permanen. Syok hipovolemia didefinisikan sebagai kehilangan cairan yang cepat sehingga menyebabkan berkurangnya volume darah yang bersirkulasi dan menurunnya perfusi yang menyebabkan disfungsi organ.^{1,2} Alfred Blalock mengusulkan empat kategori syok pada 1934: hipovolemik, vasogenik (septik), syok kardiogenik dan neurogenik. Syok hipovolemia yang disebabkan oleh adanya perdarahan disebut juga dengan syok hemoragik.³

Hampir 50% kematian karena perdarahan terjadi dalam 3 sampai 6 jam. Sementara, untuk memperkirakan jumlah darah yang hilang seringkali ditemukan kesulitan. Perdarahan dapat dibagi 4 kelas berdasarkan banyaknya perdarahan (Tabel 1). Proses dekompensasi kardiovaskular dapat mulai pada tingkat kehilangan darah 30-40% (kelas 3), yang ditandai hipotensi dan hipoperfusi ke berbagai organ seperti otak dan ginjal. Tahap berikutnya, kelas 4 (kehilangan darah >40%), yang akan berlanjut hipotensi yang berat dan hipoperfusi tanpa produksi urin.⁴

II.2 Makrosirkulasi

Makrosirkulasi terdiri dari arteri dan vena dengan berbagai ukuran. Saat perdarahan, volume darah yang berkurang menyebabkan curah jantung diikuti penurunan tekanan darah. Akibatnya, baroreseptor yang terletak di karotis akan mengirim impuls ke hipotalamus yang selanjutnya akan memicu pengeluaran katekolamin berupa adrenalin dan noradrenalin.⁵



Katekolamin tersebut menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah akibat terangsangnya reseptor alfa. Jantung menjadi takikardi dengan naiknya kontraksi jantung akibat terangsangnya reseptor beta jantung.^{6,7}

Vasokonstriksi yang terjadi berbeda antara pembuluh darah vena dan arteri. Pada sistem vena, vasokonstriksi ini menyebabkan terjadinya penyesuaian antara kapasitas pembuluh darah dan volume darah yang sisa. Oleh karena itu sistem vena disebut juga *capacitance vessels* karena kapasitas penampungan darah yang besar. Sekitar 75% darah yang beredar dalam tubuh berada pada sistem vena dan 20% pada sistem arteri dan 5% berada pada kapiler.⁶⁻⁸

Pada sistem arteri, vasokonstriksi ini tidak merata tergantung pada organnya. Sistem arteri ke jantung dan otak kurang peka terhadap pengaruh katekolamin, di lain pihak sistem arteri untuk daerah ginjal, usus, hati, otot dan kulit sangat peka terhadap pengaruh katekolamin sehingga dapat mengalami vasokonstriksi yang lebih hebat.⁶⁻⁸

Sistem arteri ini disebut *resistance vessels* oleh karena sistem arteri inilah yang menentukan tahanan perifer. Vasokonstriksi arteriol mengakibatkan naiknya tahanan perifer. Hasil akhir dari mekanisme ini menyebabkan perfusi jantung dan otak relatif tidak berkurang, walaupun perfusi ginjal, usus, hati, dan lain-lain sudah banyak berkurang. Proses ini tersebut sebagai *protective redistribution* atau *centralization*.⁶⁻⁸

Bersamaan dengan terjadinya vasokonstriksi sistem pembuluh darah tersebut, terjadi pula kompensasi tubuh yang lain berupa *transcapillary refill* yang dahulu disebut sebagai *autotransfusion*. *Transcapillary refill* ini di artikan masuknya cairan interstitial ke dalam ruang intravaskular. Mekanisme *transcapillary refill* ini terjadi akibat dua faktor:^{6,7}

1. Tekanan hidrostatik kapiler menurun oleh karena kontraksi sfingter pre kapiler.
2. Peningkatan tekanan onkotik plasma oleh karena mobilisasi albumin dari hati.

Mekanisme kompensasi ini merupakan upaya kedua dari tubuh setelah triksi guna memulihkan volume cairan intravaskular yang lazim disebut ase hemodilusi (plasma seolah-olah diencerkan oleh cairan interstitial).^{6,7}



Proses hemodilusi ini sangat efektif selama 3 jam setelah terjadi perdarahan dan berlangsungnya tergantung dari banyaknya serta lamanya. Segala upaya homeostasis ini merupakan proses penting dalam mempertahankan hantaran oksigen (*oxygen delivery*). *Oxygen delivery* adalah jumlah total oksigen yang dialirkan darah ke jaringan setiap menit. Kadar *oxygen delivery* tergantung curah jantung (CO) dan kadar oksigen darah (CaO_2).⁹

II.3 Mikrosirkulasi

Mikrosirkulasi ialah sistem pembuluh darah kecil yang dimulai dari arterioli, meta arterioli, sfingter prekapiler, kapiler, post kapiler, dan venula sendiri. Kecuali kapiler yang dindingnya terdiri dari selapis endotel, seluruh komponen lainnya dilengkapi dengan otot polos (*smooth muscle*) yang dapat di bedakan satu sama lain dari struktur kepadatan otot polos yang membentuk dinding pembuluh-pembuluh darah. Mikrosirkulasi adalah lokasi utama terjadinya pertukaran oksigen dan nutrisi dari sistem sirkulasi ke sel.¹⁰

Makin dekat dengan kapiler, makin kurang otot polosnya dan sebagai pintu pengatur aliran darah kedalam kapiler. Pada daerah kapiler terdapat sfingter yang disebut sfingter yang disebut sfingter prekapiler. Hanya pada daerah kapiler terjadi pertukaran gas elektrolit serta hasil-hasil metabolisme yang disebut *exchange respiration*. Oleh karena itu kapiler tidak mengandung otot polos, maka ia tidak dipengaruhi oleh obat adrenergik, di lain pihak komponen-komponen yang mengandung otot polos sangat dipengaruhi oleh obat-obat adrenergik.^{10,11}

Arterioli serta venula sendiri dilengkapi dengan alfa dan beta adrenergik reseptor yang jumlahnya berbeda-beda tergantung dari organnya. Perangsangan terhadap alfa reseptor menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah tersebut dan sebaliknya perangsangan terhadap beta reseptor akan menyebabkan, vasodilatasi pembuluh darah tersebut.¹⁰



Pada tingkat jaringan, hipovolemia dan vasokonstriksi akan menyebabkan isi dan kerusakan *end-organ* seperti otak, ginjal, hati, usus dan otot rangka n berlanjut menjadi gagal multi organ. Perdarahan juga menyebabkan n pada endotel di seluruh tubuh. Pada lokasi perdarahan, endotel dan darah

bersinergi membentuk trombus. Namun karena kekurangan oksigen dan efek katekolamin menstimulasi suatu kondisi yang disebut *endotheliopathy* melalui pelepasan lapisan proteksi glikokaliks.¹

Pada tingkat seluler, syok hemoragik terjadi ketika hantaran oksigen tidak memadai untuk mempertahankan metabolisme aerob. Pada kondisi berkurangnya hantaran oksigen (*delivery-dependent*), terjadi transisi metabolisme sel menjadi metabolisme anaerob dan terjadi penumpukan laktat, fosfat dan radikal bebas karena kekurangan oksigen. Stok ATP berkurang, homeostatis sel terganggu dan terjadi kematian sel.⁽¹⁾Ince dkk pada tahun 2010 menjelaskan bahwa syok hipovolemi menyebabkan perubahan mikrosirkulasi, *functional capillary density (FCD)* menurun pada hipovolemia ketika tekanan darah menurun secara drastis. Hal ini disertai kerusakan endotel mikrosirkulasi usus, sel endotel mengalami edema dan membran sel dan mitokondria rusak dengan cepat.^(10, 11)Faktor-faktor iatrogenik selanjutnya dapat memperburuk koagulopati pada pasien dengan perdarahan aktif. Resusitasi yang berlebihan dengan kristaloid akan menyebabkan dilusi kapasitas pembawa oksigen dan kadar faktor pembekuan. Pemberian larutan kristaloid yang berlebihan akan memperburuk asidosis akibat hipoperfusi yang kemudian merusak fungsi faktor pembekuan, menghasilkan “lingkaran setan” dari koagulopati, hipotermia, dan asidosis.¹

II.4 Resusitasi pada Syok Hemoragik

Teori resusitasi tidak lepas dari fisiologi cairan tubuh. Cairan tubuh terbagi ke dalam 3 kompartemen, kompartemen intravaskuler dan ekstrasvaskuler yang terdiri dari kompartemen intraseluler dan kompartemen interstitial. Seorang pria dewasa dengan berat 70 kg, memiliki 42 liter cairan di dalam tubuhnya. Dua puluh delapan liter diantaranya berada dalam kompartemen intraseluler, 11 liter di interstitial dan hanya 3 liter yang berada dalam sistem pembuluh darah. Menurut Starling, selalu terjadi keseimbangan jumlah cairan dalam ketiga kompartemen ini dengan proses penyeimbangan didapatkan melalui perpindahan melalui membran semipermeable yang membatasi kompartemen intraseluler dan kompartemen interstitial dan membran semipermeable yang



membatasi kompartemen interstitial dan kompartemen intravaskuler. Menurut Starling, perpindahan cairan antar kompartemen dipengaruhi oleh perbedaan tekanan hidrostatik dan tekanan onkotik antar 2 kompartemen.^{12,13}

Teori keseimbangan ini kemudian berkembang dan menimbulkan teori pergerakan terapi cairan intravena di dalam tubuh. Cairan glukosa akan masuk sampai ke kompartemen intraseluler, cairan elektrolit akan masuk sampai ke ruang interstitial, sedangkan darah dan koloid tetap berada di ruang intravaskuler.¹⁴

Besarnya pergerakan cairan ini menyebabkan resusitasi agresif dalam upaya mengembalikan volume intravaskuler menjadi sebuah trend. Selain hal ini, sebuah studi oleh G. Tom Shires pada 1960-an dan 1970-an menunjukkan bahwa defisit cairan ekstraseluler (CES) yang besar terjadi pada syok hemoragik berat dan lama. Berdasarkan data ini, para pendukung resusitasi secara agresif berpendapat bahwa untuk meningkatkan penghantaran oksigen, curah jantung dan mempertahankan perfusi mikrosirkulasi diperlukan cairan yang lebih banyak dan sesegera mungkin pada pasien trauma dan perdarahan.³

Resusitasi cairan secara agresif yang dilakukan pada masa perang Vietnam dengan sel darah merah, plasma, dan larutan kristaloid memungkinkan pasien yang sebelumnya akan meninggal akibat syok hemoragik dapat bertahan hidup. Komplikasi gagal ginjal jarang terjadi, tetapi sindrom gangguan pernafasan akut atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) muncul sebagai penyebab awal kematian setelah pendarahan hebat. Penelitian tambahan dari kelompok ini menunjukkan bahwa periode syok hemoragik yang berkepanjangan terkait dengan terjadinya cedera mikrovaskular dengan defisit CES yang nyata yang hanya dapat dikoreksi dengan pemberian cairan kristaloid dengan volume 2 hingga 3 kali perkiraan kehilangan darah untuk mencapai kelangsungan hidup.³

Namun praktik ini ditantang dalam uji klinis dan model hewan percobaan dengan syok hemoragik yang tidak terkontrol. Dalam uji coba ini didapati bahwa upaya untuk meningkatkan tekanan darah ke normal dengan resusitasi cairan secara

ada syok hemoragik yang tidak terkontrol menghasilkan peningkatan tekanan darah dari pembuluh darah yang terluka, dekompensasi hemodinamik, dan



peningkatan mortalitas, jika dibandingkan dengan tanpa resusitasi cairan atau resusitasi hipotensi (hipotensi permisif).

Tantangan lain akan teori lama adalah ditemukannya suatu lapisan yang disebut glikokaliks. Pembahasan tentang glikokaliks dibahas lebih lanjut kemudian. Pengaruh glikokaliks dalam pergerakan cairan cukup signifikan, hal ini melahirkan revisi teori starling (*Revised starling theory*). Dalam teori ini, proses penyerapan kembali cairan yang terjadi di vena tidak sebesar prediksi sebelumnya. Terdapat 3 poin yang ditekankan dalam revisi starling ini, yaitu:¹⁴

1. Volume intravaskuler terdiri dari sel darah merah, plasma dan glycocalyx, bukan hanya sel darah merah dan plasma yang dijelaskan pada teori lama
2. Terjadi ultrafiltrasi sehingga cairan melewati glikokaliks dan tidak terjadi reabsorpsi cairan pada vena
3. Cairan interstitial kembali ke pembuluh darah melalui sistem limfatik.

Revisi ini merubah paradigma tehnik resusitasi. Karena cairan kristaloid yang diberikan tidak diserap kembali di sistem vena melainkan melalui jalur limfatik, sehingga penggunaan albumin untuk menarik cairan dari intersitial menjadi tidak berguna. Selain itu, upaya mempertahankan cairan berada dalam ruang intravaskuler perlu ditingkatkan untuk mencegah penumpukan cairan di kompartemen interstitial. Untuk ini, peran koloid seperti Albumin, HES, dan gelatin dapat membantu mempertahankan cairan kristaloid tetap di ruang intravaskuler dengan mengubah tekanan osmotik yang ada.^{13,14}

II.5 Jenis Cairan Resusitasi pada Syok Hemoragik

Resusitasi dengan cairan koloid dan kristaloid adalah jenis penanganan yang sangat sering digunakan pada kasus-kasus akut. Pemilihan dan penggunaan jenis cairan resusitasi sebenarnya harus berdasarkan prinsip fisiologi, namun dalam praktek sehari-hari kebanyakan penentuan ini tergantung pada pilihan klinisi yang sangat beragam. Sampai sekarang masih belum ada cairan resusitasi yang dikatakan

seal. Terdapat bukti bahwa pemilihan jenis dan dosis cairan resusitasi yang dapat sangat berpengaruh terhadap hasil dari penanganan yang.^{15,16}



Cairan resusitasi yang ideal adalah cairan yang dapat memberikan peningkatan volume intravaskular yang dapat diprediksi dan dipertahankan, memiliki komposisi zat kimia yang setidaknya mendekati komposisi cairan ekstraseluler, dapat dimetabolisme dan diekskresi secara keseluruhan tanpa berakumulasi di jaringan, tidak menimbulkan efek samping metabolik dan sistemik dalam memperbaiki kondisi pasien.¹⁷

Beberapa ilmuwan berpendapat bahwa cairan koloid lebih efektif meningkatkan volume intravaskular karena dapat bertahan di ruang intravaskular dan mempertahankan tekanan onkotik koloid. Jumlah volume yang dibutuhkan untuk mempertahankan volume intravaskular jauh lebih sedikit bila dibandingkan penggunaan kristaloid, dimana perbandingan antara koloid dan kristaloid dapat mencapai rasio 1:3. Ilmuwan yang lain lebih memilih penggunaan kristaloid, karena lebih murah dan mudah tersedia, sehingga merupakan cairan resusitasi yang pertama, walaupun belum ada bukti terkait teori ini. Namun, penggunaan kristaloid sering dihubungkan dengan kejadian edema interstisial yang cukup signifikan.¹⁷

Semua jenis cairan resusitasi dapat berkontribusi terhadap pembentukan edema interstisial, terutama pada kondisi inflamasi dimana cairan resusitasi digunakan dalam jumlah yang besar. Pemilihan cairan yang spesifik harus berdasarkan indikasi, kontraindikasi, dan efek toksik yang mungkin dapat terjadi dalam rangka memaksimalkan efektifitas dan meminimalkan toksisitas.³

Wu meneliti efek cairan resusitasi pada mikrosirkulasi organ saluran cerna dan pembentukan reaktif oksigen spesies (ROS) pada syok hemoragik. Suatu studi hewan pada tikus menunjukkan adanya perubahan aliran darah mikrosirkulasi pada perdarahan pada organ hati dan otot betis. Perubahan mikrosirkulasi pada ginjal dapat diperbaiki dengan resusitasi cairan normal salin, hipertonik salin, HES dan gelatin. Resusitasi dengan normal salin tidak dapat mengoreksi mikrosirkulasi intestinal, sementara hipertonik salin, HES, gelatin dapat mengoreksi aliran darah mikrosirkulasi intestinal. Semua cairan resusitasi dapat menurunkan kadar laktat, membentuk ROS pada ginjal lebih tinggi pada kelompok koloid.¹⁸



II.5.1 Ringer Laktat

Ringer Laktat merupakan salah satu jenis cairan kristaloid yang dibuat dengan komposisi mirip dengan cairan ekstraseluler. Cairan ini dibuat oleh Sydney Ringer dan disempurnakan oleh Alexis Hartmann. Laktat yang tersedia dalam bentuk natrium laktat, bukan asam laktat. Laktat sedikit meningkatkan konsumsi oksigen dan mungkin juga meningkatkan glukosa plasma, khususnya pada pasien diabetes.³ Pemberian infus Ringer laktat dalam jumlah besar dapat mengacaukan hasil tes dalam pemantauan asidosis laktat. Laktat memiliki sifat vasodilator. Pemberian cairan dapat menurunkan resistensi pembuluh darah sistemik secara cepat sebagai respons terhadap penambahan volume.¹⁷

Ringer laktat paling sering digunakan sebagai cairan resusitasi pada syok hemoragik. Cairan ini cepat berpindah ke kompartemen ekstraseluler, mengisi defisit cairan ekstra seluler yang menyertai kehilangan darah. Karena pergerakan yang cepat ke ekstraseluler, maka diperlukan jumlah yang lebih besar untuk mencapai resusitasi yang adekuat.

Perpindahan cairan antar kompartemen tubuh dipengaruhi oleh osmolalitas dan tonisitas. Osmolalitas adalah jumlah partikel terlarut dalam larutan air. Osmolalitas tubuh adalah sekitar 295 mosmol/kg dan merupakan faktor pendorong yang penting untuk distribusi air. Jenis partikel terlarut dan osmolalitas larutan adalah faktor yang menentukan tonisitas, yaitu sebatas apa suatu cairan infus menyebabkan penambahan atau pengurangan cairan pada ruang intraseluler.¹⁷ Osmolaritas larutan ringer laktat sebesar 273 mosmol/L dan Osmolalitas 254 mosmol/kg.¹⁹

Selama pemberian intravena, larutan ringer terdistribusi dari kompartemen intravaskular ke kompartemen interstisial dalam 25-30 menit. Waktu paruh distribusi sekitar 8 menit. Eliminasi berlangsung sangat cepat. Pemberian infus ringer laktat 2 liter pada orang normal akan diikuti dengan eliminasi 50-80% cairan dalam 2 jam.¹⁷



la kecepatan infus normal, 33% dari volume infus yang diberikan akan nkan dalam kompartemen intravaskular. Namun bila infus diberikan rus menerus, efek ini akan menurun. Cairan yang diberikan akan

terdistribusi ke ruang interstisial saat loading kristaloid. Sehingga, tekanan cairan interstisial yang normalnya negatif menjadi positif dan terjadi edema.¹⁷

Dosis larutan Ringer yang disarankan adalah 3 kali lipat dari perkiraan volume darah yang hilang (prinsip 3:1). Jika kaki pasien ditempatkan pada posisi elevasi, skema penggantian 2:1 dapat digunakan, dengan sepertiga terakhir diberikan sebagai infus bolus ketika kaki diposisikan normal kembali.⁴ Penelitian lain disebutkan bahwa pemberian cairan kristaloid sebanyak 3 kali lipat dari perkiraan volume darah yang hilang dinilai terlalu banyak. Untuk kasus perdarahan, penggantian 1 sampai 2 kali lipat volume darah yang hilang diperkirakan sudah cukup. Terapi cairan secara restriktif (< 7ml/kg/jam) memiliki komplikasi yang lebih sedikit dibandingkan terapi cairan secara liberal, misalnya kebocoran anastomosis, gangguan gastrointestinal, komplikasi paru, infeksi, dan lainnya.²⁰

Tabel 2.1 Komposisi Ringer Laktat²¹

Jenis	Mosm/L	mEq/L					g/L
		Na	Cl	K	Ca	Mg	Lactate
Ringer Laktat	275	130	109	4	3		28

Sekalipun penggunaan kristaloid telah digunakan rutin untuk resusitasi pasien yang kehilangan darah secara akut, namun beberapa penelitian masih mempertanyakan efeknya terhadap respon sistem imun pada syok hemoragik.¹⁷ Hal ini telah diteliti oleh Rhee, dan didapatkan bahwa ringer laktat menyebabkan eksaserbasi aktifitas neutrofil superoksida dan meningkatkan adhesi neutrofil. Telah terbukti juga bahwa resusitasi kristaloid secara agresif disertai dengan peningkatan sitokin seperti IL-1, IL-6 dan TNF. Manfaat yang bermakna dari ringer laktat adalah terdapatnya sumber bikarbonat, yang dihasilkan dari metabolisme

ng berbeda dengan bikarbonat, karena ringer laktat tidak menyebabkan i kalsium ketika diberikan secara intravena.¹⁷



II.5.2 *Hydroxyethyl starch* (HES)

Koloid adalah larutan air steril dengan kandungan makromolekul yang sulit keluar melewati dinding kapiler. Osmolalitas cairan koloid adalah rendah bila hanya mengandung makromolekul, sehingga diperlukan kandungan elektrolit agar bersifat non-hemolitik. Selama makromolekul tetap berada di dalam kapiler, maka tekanan osmotik koloid cukup untuk menjaga sebagian besar volume cairan yang diberikan agar tetap berada di intravaskular. Koloid terbagi atas sintetik yang terdiri dari gelatin, *starch* dan dekstran, koloid alami adalah albumin.²²

Hydroxyethyl starch (HES) merupakan salah satu jenis koloid sintetik dan merupakan nama induk dari sekelompok polimer sintetik sering digunakan dalam pengobatan manusia dan hewan. HES disintesis dari amilopektin, pati alami yang berasal dari jagung atau kentang, yang dihidroksilasi untuk mencegah degradasi yang cepat oleh α -amilase dalam sirkulasi.²³

Tiga angka saat ini mengidentifikasi semua produk HES pada kemasannya: konsentrasi, ukuran molekul rata-rata dalam kilodalton, dan substitusi molar. Karakteristik tambahan, rasio C2 / C6, biasanya disediakan dalam sisipan paket. Ini adalah derajat dan pola substitusi molekul *hydroxyethyl* (HE) pada subunit glukosa pati yang menentukan profil farmakokinetik dan farmakodinamik dari berbagai produk HES. Informasi ini dimaksudkan untuk mengidentifikasi dengan tepat jenis larutan HES dan membantu dokter dalam pemilihan dan pemberian produk yang paling tepat untuk pasien.²³

1. Konsentrasi

Larutan HES komersial tersedia dalam konsentrasi 3%, 6%, dan 10%. Konsentrasi mempengaruhi efek volume awal. Konsentrasi larutan HES dan status volume intravaskular pasien serta tekanan osmotik koloid akan memainkan peran terhadap berapa banyak ekspansi volume vaskular terjadi setelah infus intravaskular. Larutan 10% bersifat hiperonkotik, dengan efek volume yang dilanorkan yang melebihi volume yang diinfusikan sekitar 145%.²³



Molekul

utan HES adalah campuran molekul-molekul polidispersal yang dapat dalam berat molekul <10 kDa hingga >1.000 kDa. HES 130 berarti berat

molekul HES rerata larutan tersebut adalah 130 kDa. Rata-rata berat molekul (*molecular weight*, MW) menentukan fraksi berapa dari total massa larutan yang dikontribusikan oleh masing-masing ukuran molekul. Angka tersebut dihitung dengan mengalikan fraksi berat molekul ukuran tertentu dengan MW molekul itu dan kemudian menambahkan bagian yang dihitung bersama-sama.²³

3. Substitusi Molar

Substitusi molar (*molar substitution*, MS) menentukan jumlah rata-rata residu HES per subunit glukosa pada molekul HES. Kelompok hidroksil digantikan oleh kelompok HES yang lebih besar di lokasi berbeda pada atom karbon subunit glukosa. Jumlah situs substitusi akan menentukan bentuk dan ukuran molekul HES spesifik dan pada akhirnya, akses apa yang dimiliki α -amilase terhadap ikatan antar molekul untuk degradasi. HES dengan MS yang lebih tinggi biasanya akan bertahan lebih lama di ruang intravaskular. MS direpresentasikan dalam nama produk HES tertentu. Misalnya, nomor MS 0,7 dalam deskripsi sediaan *hetastarch* menunjukkan bahwa rata-rata ada 7 residu HE per 10 subunit glukosa. Produk lainnya termasuk: *hexastarch* (MS = 0,6), *pentastarch* (MS = 0,5), dan *tetrastarch* (MS = 0,4).²³

Waktu paruh eliminasi *hetastarch* (HES 6% 450/ 0,75) pada manusia adalah 12,8 hari. Ekskresi ginjal bertanggung jawab atas sekitar 70% dari total eliminasi HES total. Klirens *tetrastarch* 10% (HES 130/0,4) telah ditunjukkan pada penelitian manusia sekitar 23 kali lebih tinggi dari *hetastarch* 6% (HES 450 / 0,75) dan hampir 5 kali lebih tinggi dari *pentastarch* 10% (HES 200/0,5). Rute sekunder eliminasi HES meliputi ekstrasvasasi dan pengambilan dengan penyimpanan sementara di sel *reticuloendothelial* (RES) hati, limpa, dan kelenjar getah bening. Dengan berjalannya waktu, molekul HES dikatabolisme oleh enzim proteolitik dalam sel-sel RES atau secara bertahap didistribusikan kembali ke dalam sirkulasi dan diekskresikan. Ketiga, rute minor eliminasi adalah melalui ekskresi dalam empedu.²³

Efek samping dari larutan HES telah ditemukan terkait dengan dosis dan bukan dosis yang diinfuskan dalam periode 24 jam. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa berat MW rata-rata, derajat MS, dan konsentrasi dapat berdampak pada risiko toksisitas. Efek samping yang dilaporkan



dengan pemberian HES termasuk kelebihan volume, koagulopati, cedera ginjal akut (AKI), efek proinflamasi, dan reaksi alergi. Reaksi alergi terhadap HES jarang terjadi karena kesamaan molekul HES dengan glikogen. Namun, *foamy macrophage syndrome* dan pruritus refrakter dengan onset lambat merupakan komplikasi yang dilaporkan pada manusia. Tidak ada satu pun dari efek samping ini yang telah dilaporkan pada hewan.²³

II.5.3 Kombinasi Ringer Laktat dan HES

Secara tradisional kristaloid diberikan dengan rasio 3:1 terhadap darah untuk mencapai ekspansi volume intravaskular yang cukup. Pendapat ini sudah lama (tua) dan terus menerus digunakan meskipun hanya sedikit percobaan eksperimen pada model hewan.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Satu hal yang sering dikemukakan terkait kelebihan koloid adalah tekanan onkotiknya yang lebih besar dan lebih lama berada di dalam intravaskular, hal ini disebut efek *volume sparing*.^{9,29}

Pada tahun 2017, Zou dkk melakukan penelitian restriksi resusitasi cairan sebagai terapi awal pada syok hemoragik, penelitian ini dilakukan resusitasi cairan dengan jumlah kecil pada syok hemoragik yang belum dikontrol perdarahannya. Dibagi dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol target tekanan darah 90-100 mmHg dan pada kelompok perlakuan 70-80 mmHg dengan menggunakan cairan HES dan Ringer 1:2. Hasilnya adalah pada kelompok perlakuan angka keberhasilan lebih tinggi disertai dengan mortalitas dan insiden komplikasi lebih rendah.^{9,28,29} Dari sini dapat kita lihat bahwa volume resusitasi yang kecil dapat memberikan luaran pasien yang lebih baik.

Rasio perbandingan RL banding HES sebesar 2:1 dalam penggunaannya sebagai kombinasi cairan resusitasi sudah diteliti oleh Riley. Dalam penelitiannya di tahun 1995. Riley menunjukkan bahwa penggunaan 1500 ml cairan kombinasi HES dan RL (1:2) lebih superior dibandingkan 2000 ml RL dalam meresusitasi yang terjadi selama anestesi spinal.³⁰



II.6 Glikokaliks dan Resusitasi

Selama beberapa dekade, para klinisi memilih jenis cairan resusitasi berdasarkan konsep kompartemen klasik, terutama cairan intraseluler, interstisial dan intravaskular yang merupakan kompartemen cairan ekstraseluler serta faktor-faktor yang dapat menyebabkan perpindahan cairan dari satu kompartemen ke kompartemen lain. Pada tahun 1896, seorang ahli fisiologi berkebangsaan Inggris, Ernest Starling menemukan bahwa vena kapiler dan post-kapiler berperan sebagai membran semipermeabel yang menyerap cairan dari celah interstisial.⁵ Prinsip ini kemudian digunakan untuk mengidentifikasi gradien tekanan onkotik dan tekanan hidrostatik yang melalui membran semipermeabel sebagai faktor utama yang berkontribusi terhadap pertukaran cairan transvaskular.⁴

Penjelasan ilmiah terbaru kemudian mempertanyakan konsep tersebut. Sebuah jaringan yang terdiri atas glikoprotein yang terikat pada membran dan adanya proteoglikan pada sisi luminal dari sel-sel endotel akhirnya teridentifikasi sebagai lapisan endotel glikokaliks.⁸ Celah subglikokaliks menghasilkan tekanan onkotik koloid yang sangat penting dalam menentukan aliran transkapiler. Ditemukannya kapiler-kapiler tanpa saluran yang berjalan melalui celah interstisial kemudian mengindikasikan bahwa sebenarnya cairan interstisial tidak masuk ke dalam lumen pembuluh darah melalui kapiler vena, melainkan melalui aliran getah bening yang dipengaruhi oleh respon simpatis.⁶

Glikokaliks endotel berada pada daerah lumen sel endotel pembuluh darah dan komponen terlarutnya berada bersamaan dengan aliran darah. Struktur glikokaliks endotel telah dipelajari secara mendalam. Susunannya terutama terdiri dari glycoprotein oligosakarida asam dan asam sialic terminal, proteoglikan yang menyerupai HSPG (*heparan sulfate proteoglycan*) seperti syndecan-1 dan glypican-1 serta *glycosaaminoglican*. *Glycosaaminoglican* yang dominan pada sel endotel adalah heparian sulfat (HS > 50% dari total *glycosaaminoglican*) kondroitin sulfat (CS), dan asam hialuronat (HA). Glikokaliks endotel berubah pada berbagai seperti paparan terhadap perubahan aliran darah pada pembuluh darah degradasi protease dan pembersihan/perpidahan komponen plasma a albumin.³¹



Pada pembuluh darah yang sehat, glikokaliks dan beberapa unsur pokok darah membentuk lapisan permukaan endotel. Sebagai barier antara endotel dan darah, lapisan ini mengatur permeabilitas pembuluh darah, dan juga interaksi antara endotel dan sel darah. Glikokaliks merasakan regangan aliran darah dan merubahnya ke sinyal antar sel. Sebagai tambahan, ikatan dan aktivasi beberapa ligand dan reseptor permukaan sel dapat dipengaruhi oleh glikokaliks. Glikokaliks bukan merupakan struktur yang bersifat statis dan selalu dipertahankan oleh keseimbangan dari regangan yang terus menerus. Glikokaliks dapat berubah sebagai respon terhadap beberapa pemicu seperti cedera reperfusi iskemik, stres oksidatif, hipervolemia, endotoksin dan rangsangan beberapa faktor pro inflamasi. Degradasi glikokaliks akan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, transmigrasi dari sel inflamasi, gangguan terhadap transduksi mekanik, berkurangnya aktifitas antioksidan, mengganggu kondisi anti koagulasi pada permukaan endotel dan juga menyebabkan beberapa sinyal-sinyal berbahaya lainnya, mekanisme tersebut juga terjadi pada syok hemoragik.³¹

II.7 Kadar Laktat Darah

Hiperlaktatemia secara klinis didefinisikan sebagai peningkatan konsentrasi laktat plasma di atas 2 mmol / L.^(32, 33) Dalam kondisi normal, 1500 mmol laktat diproduksi dalam sehari pada berbagai organ, dan akan langsung dimetabolisme di hati (sekitar 60%), ginjal (sekitar 30%) dan di organ yang lain. Sehingga kadarnya di dalam darah selalu kurang dari 2 mmol/l.³³

Pada kondisi kekurangan oksigen, piruvat yang dihasilkan dari metabolisme aerob glukosa tidak dapat masuk ke siklus krebs melalui *acetylcoenzym A* untuk menghasilkan energi. Konversi piruvat menjadi laktat dapat menghasilkan energi tanpa oksigen. Hal ini adalah mekanisme adaptif untuk selamat bertahan pada kondisi hipoksia. Laktat merupakan produk tambahan dari glikolisis; terbentuk di sitosol dan dikatalisis oleh enzim laktat dehidrogenase, seperti yang ditunjukkan di



i:



Ini adalah reaksi reversibel yang mendukung sintesis laktat dengan rasio laktat-ke-piruvat yang biasanya pada 25:1. Sintesis laktat meningkat ketika pembentukan piruvat dalam sitosol melebihi penggunaannya oleh mitokondria. Ini terjadi ketika peningkatan cepat dalam metabolisme atau pengiriman oksigen ke mitokondria menurun, seperti pada hipoksia jaringan. Sintesis laktat juga dapat terjadi ketika metabolisme glukosa melebihi kapasitas oksidatif mitokondria, sebagaimana diamati dengan pemberian katekolamin atau kesalahan metabolisme.³³

Laktat terbentuk dapat berdifusi keluar dari sel dan dikonversi menjadi piruvat dan kemudian dimetabolisme secara aerobik menjadi karbon dioksida dan ATP. Jantung, hati, dan ginjal menggunakan laktat dengan cara ini. Hati dan ginjal dapat menggunakan laktat untuk menghasilkan glukosa melalui jalur lain yang disebut sebagai glukoneogenesis.^{33,34}

Kemampuan hati untuk mengonsumsi laktat tergantung pada konsentrasi dan semakin menurun dengan meningkatnya kadar laktat darah. Penyerapan laktat oleh hati juga terganggu oleh beberapa faktor lain, termasuk asidosis, hipoperfusi, dan hipoksia. Gagal kardiopulmoner, sepsis, trauma, defisiensi tiamin, efek samping obat dan racun, patologi onkologis, dan berbagai penyakit bawaan dan bawaan dapat menyebabkan asidosis laktat.^{32,33}

Secara keseluruhan, metabolisme energi anaerobik ditandai oleh hiperlaktasemia yang dihubungkan dengan peningkatan rasio laktat/piruvat, penggunaan glukosa yang lebih besar dan produksi energi yang lebih rendah.³³

Cohen dan Woods membagi asidosis laktat menjadi 2 kategori, yaitu tipe A dan B:

1. Tipe A adalah asidosis laktat yang terjadi terkait dengan bukti klinis perfusi jaringan yang buruk atau oksigenasi darah (misalnya, hipotensi, sianosis, dingin, dan ekstremitas berbintik). Hal ini dapat disebabkan oleh kelebihan produksi laktat.
2. Tipe B adalah asidosis laktat yang terjadi ketika tidak ada bukti klinis perfusi jaringan yang buruk.



Coni dkk melaporkan konsensus pada syok sirkulasi dan hemodinamik yang dan menjelaskan bahwa hiperlaktasemia telah digambarkan sebagai

petanda khas kondisi syok, hal ini telah di didukung oleh *European Society Intensive Care medicine* (ESICM). Metabolism laktat pada pasien kritis juga dihubungkan dengan respon inflamasi seluler.^{32,35,36}

Rishu dkk melakukan penelitian secara retrospektif hubungan relatif hiperlaktasemia dengan mortalitas dan melaporkan hubungan laktat dengan mortalitas, dan relatif hiperlaktasemia 1,36-2 mmol sebagai prediktor independen terhadap angka kematian di rumah sakit dan ICU.³⁴

Bakker dkk di tahun 2013 melaporkan bahwa laktat seharusnya tidak selalu dihubungkan dengan kondisi yang toksik atau membahayakan. Sekalipun sering digunakan untuk mendiagnosa kondisi oksigenasi jaringan yang inadkuat, terdapat juga proses yang lain tidak berhubungan dengan oksigen jaringan yang dapat meningkatkan kadar laktat. Khususnya pada pasien kritis, peningkatan glikolisis dapat menjadi penyebab yang penting dari hiperlaktasemia.³²

Puskarich dkk meneliti nilai prognostik saturasi oksigen vena sentral (ScvO₂) dan bersihan laktat pada pasien sepsis dini yang diresusitasi. Pada pasien syok sepsis yang diterapi resusitasi agresif yang dini sesuai protocol, ditemukan bahwa pencapaian saturasi oksigen vena sentral 70% atau lebih tanpa mencapai klirens laktat 10% atau lebih sangat berhubungan dengan mortalitas dibanding dengan pencapaian klirens laktat 10 % atau lebih dengan gagal mencapai saturasi vena sentral 70%.³⁷

Pengukuran laktat berulang dapat lebih berguna untuk klinisi dari pada pengukuran hanya sekali. Sekalipun perkiraan waktu yang optimal dari pengukuran laktat belum ditentukan secara jelas, mamfaat dari pengukuran laktat berulang pada pasien kritis berdasarkan pada masa waktu dimana sel yang hipoksia kembali kondisi normal bila oksigen telah disuplai. Beberapa studi dilaporkan bahwa tiap 6 jam dapat menjadi panduan yang berguna.^{37,38} Namun studi lain memperkirakan waktu yang lebih lama 12-24 jam.^{4,39} Waktu ini memberikan kesempatan untuk memberikan pengobatan untuk memperbaiki sel dan organ dari kerusakan yang



di.³⁷

ayen dkk melakukan penelitian klirens laktat dini pada pasien sepsis berat sepsis. Pengukuran laktat dibagi 2 kelompok yaitu 6 jam dan setelah 72

jam setelah masuk rumah sakit. Terdapat kira-kira penurunan 11% mortalitas pada setiap penurunan laktat. Pasien dengan klirens laktat lebih atau sama dengan 10% dibandingkan dengan yang kurang 10%, penurunan skor APACHE lebih besar adalah 72 jam dan mortalitas 60 hari lebih rendah. Sehingga disimpulkan bahwa klirens laktak dini berhubungan dengan perbaikan hipoksia jaringan yang luas.⁴⁰

Allan meneliti klirens laktat untuk penilaian respon terhadap resusitasi pada pasien sepsis berat. Klirens laktat minimal 10% dalam 2 jam setelah resusitasi dimulai adalah cara yang valid untuk menilai respon awal resusitasi pada sepsis berat. Dari data yang ditemukan juga diperkirakan bahwa normlisasi laktat selama resusitasi adalah indikator yang lebih kuat terhadap resusitasi yang adekuat. Regnier dkk juga melaporkan penurunan klirens laktat pada 2 jam pertama dari trauma juga menghasilkan luaran yang lebih baik.^{41,42}

II.8 Kadar Syndecan-1

Kadar plasma Syndecan-1 telah digunakan sebagai biomarker dari degradasi glikokaliks, terutama sejak studi tentang ketebalan glikokaliks pada manusia telah menjadi tantangan dalam dunia klinis.⁴³ Pada tahun 2009, observasi secara *in vivo* pertama, memperkirakan bahwa glikokalis menipis setelah syok hemoragik pada vena post kapiler dari otot spinotrapezius tikus.⁴⁴ Pengukuran secara kuantitatif kemudian dikonfirmasi dengan temuan intravital mikroskop pada kramaster dari mesenterium tikus, sama dengan mikroskop elektron pada beberapa model syok hemoragik. Selanjutnya secara *in vivo* diperkirakan bahwa kerusakan glikokaliks pada syok hemoragik juga dimodulasi oleh cairan resusitasi.⁴⁵ Ekspresi mRNA Syndecan-1 paru tikus juga signifikan menurun setelah syok hemoragik.⁴⁶ Pada pasien trauma, kadar syndecan-1 meningkat dan berhubungan dengan inflamasi, koagulopati dan peningkatan mortalitas.⁴⁵

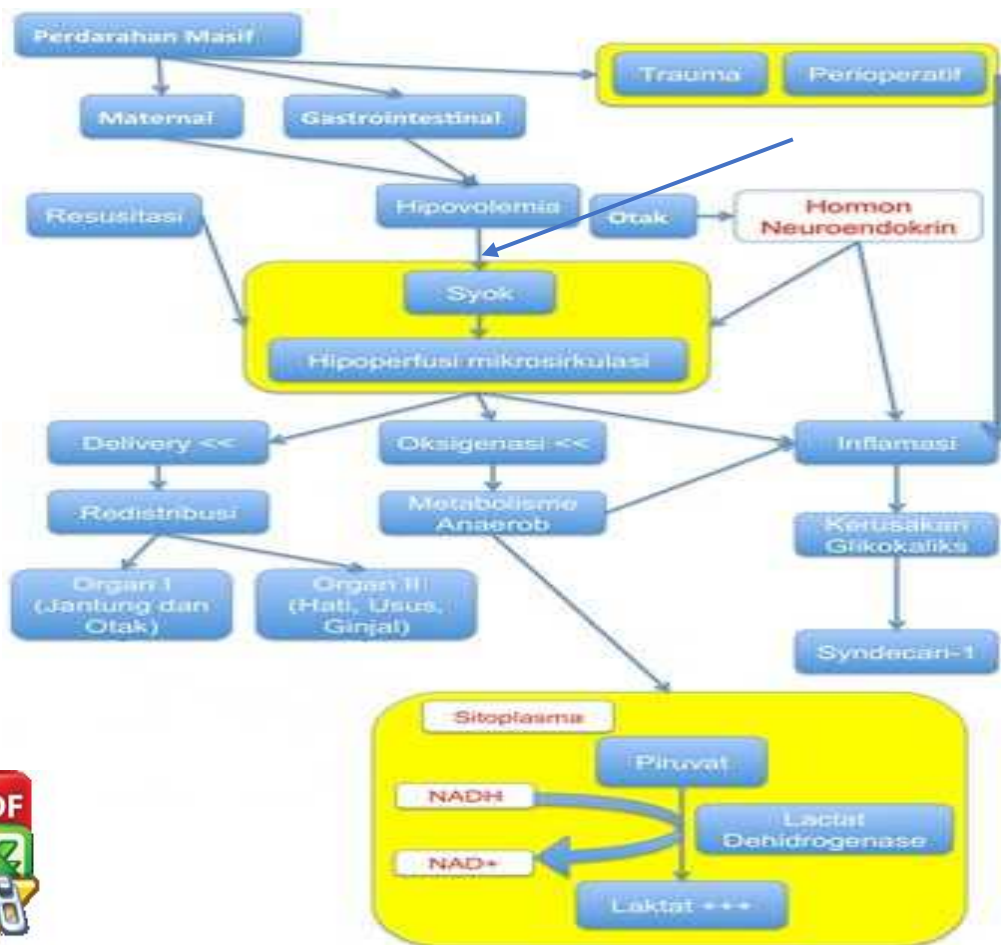
Kadar syndecan-1 berpotensi dijadikan target resusitasi, tetapi belum ada penelitian yang menentukan peran syndecan-1 sebagai target resusitasi. Pada pasien syok hemoragik, terjadi peningkatan kadar plasma syndecan-1 menjadi 187 ng/ml saat tiba di ruang gawat darurat. Kadar ini menurun secara bermakna dengan resusitasi menjadi 187 ± 36 ng/ml ($p = 0.001$), tetapi tetap lebih tinggi dari



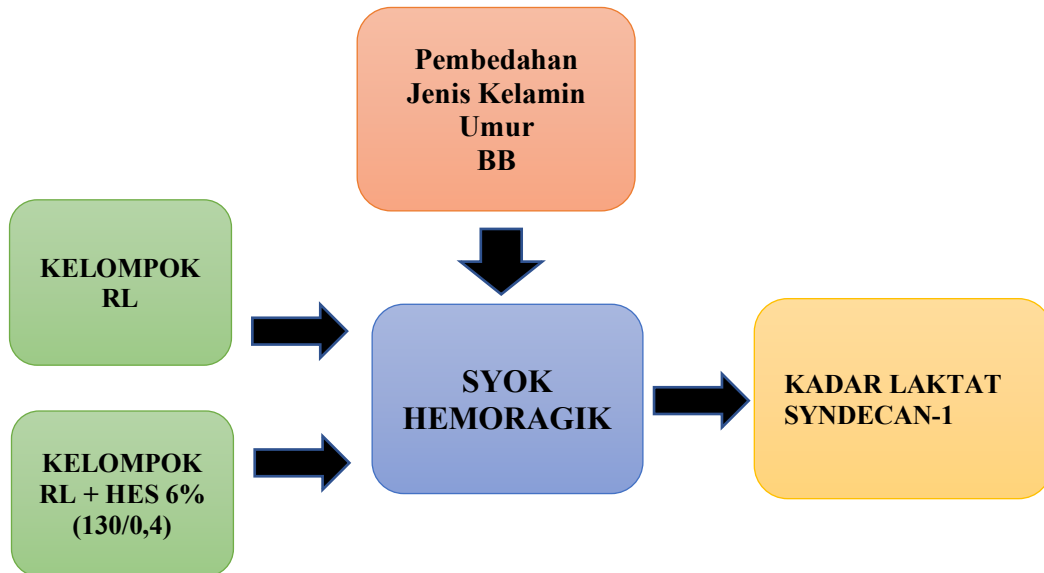
orang sehat (27 ng/ml; $p = 0.001$). Pada pasien yang selamat setelah resusitasi, kadar Syndecan-1 menurun menjadi 144 ± 141 ng/ml, sedangkan kadar ini meningkat 2 kali lipat pada pasien yang meninggal (289 ± 226 ng/ml, $p = 0.15$).⁽⁴⁷⁾ Kadar syndecan-1 pada nilai rujukan berada dalam rentang 50-100 ng/ml.⁴⁸ tetapi nilai >40 ng/ml pada manusia seringkali dihubungkan dengan adanya kerusakan endotel yang berat.⁴⁹

Penelitian lain oleh Torres dkk pada tahun 2013 yang menyimulasikan perdarahan pada tikus menunjukkan bahwa terjadi kerusakan glikokaliks yang dapat dinilai dari peningkatan kadar syndecan-1 dan pengamatan langsung dengan tehnik fluoresensi. Setelah dilakukan resusitasi, terjadi penurunan kadar syndecan-1.⁵⁰

II.9 Kerangka Teori



II.10 Kerangka Konsep



Keterangan:

VARIABEL BEBAS

VARIABEL KENDALI

VARIABEL ANTARA

VARIABEL TERGANTUNG

II.11 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah: resusitasi cairan RL kombinasi dengan HES 6% (130/0,4) pada syok hemoragik dapat memberikan perbaikan kadar laktat dan syndecan-1 yang lebih baik dibandingkan cairan RL saja.

