

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEK ANTARA CAIRAN RINGER
LAKTAT, KOMBINASI RINGER LAKTAT DAN HES 6%,
SERTA RINGER LAKTAT DAN GELOFUSINE PADA
RESUSITASI LANJUT PASIEN SYOK HEMORAGIK**

**COMPARISON OF EFFECTS BETWEEN RINGER LACTATE
SOLUTION, COMBINATION OF RINGER LACTATE AND HES 6%,
AND RINGER LACTATE AND GELOFUSINE IN ADVANCED
RESUSCITATION OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC SHOCK**



RACHMAD ISMAIL

C018222006

**PROGRAM STUDI SUBSPESIALIS ANESTESIOLOGI DAN
TERAPI INTENSIF KONSENTRASI TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**

**PERBANDINGAN EFEK ANTARA CAIRAN RINGER
LAKTAT, KOMBINASI RINGER LAKTAT DAN HES 6%,
SERTA RINGER LAKTAT DAN GELOFUSINE PADA
RESUSITASI LANJUT PASIEN SYOK HEMORAGIK**

**COMPARISON OF EFFECTS BETWEEN RINGER LACTATE
SOLUTION, COMBINATION OF RINGER LACTATE AND HES 6%,
AND RINGER LACTATE AND GELOFUSINE IN ADVANCED
RESUSCITATION OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC SHOCK**

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:

RACHMAD ISMAIL

**PROGRAM STUDI SUBSPESIALIS ANESTESIOLOGI DAN TERAPI
INTENSIF
KONSENTRASI TERAPI INTENSIF FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**

LEMBAR PENGESAHAN (DISERTASI)

PERBANDINGAN EFEK ANTARA CAIRAN RINGER LAKTAT, KOMBINASI RINGER LAKTAT DAN HES 6%, SERTA RINGER LAKTAT DAN GELOFUSINE PADA RESUSITASI LANJUT PASIEN SYOK HEMORAGIK

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Rachmad Ismail, Sp.An-TI
Nomor Pokok : C018222006

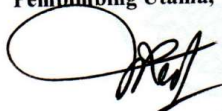
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 11 November 2025

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

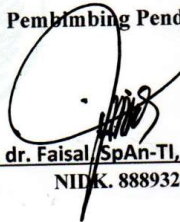
Menyetujui :

Pembimbing Utama,



dr. Muhammad Rum, M.Kes, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K)
NIDK. 8889130017

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Faisal, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K)
NIDK. 8889320016

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



Dr. dr. Faisal, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K)
NIDK. 8889320016

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rachmad Ismail

NIM : C018222006

Program Studi : Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Konsentrasi Terapi
Intensif

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis berjudul: **PERBANDINGAN EFEK ANTARA CAIRAN RINGER LAKTAT, KOMBINASI RINGER LAKTAT DAN HES 6%, SERTA RINGER LAKTAT DAN GELOFUSINE PADA RESUSITASI LANJUT PASIEN SYOK HEMORAGIK**”, adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Dengan ini saya melimpahkan (hak cipta ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin" pada akhiran halaman pernyataan keaslian.

Makassar, 11 November 2025

Yang Menyatakan,



Rachmad Ismail
Rachmad Ismail

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan ridha-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi dengan judul: **“Perbandingan Efek Antara Cairan Ringer Laktat, Kombinasi Ringer Laktat Dan HES 6%, Serta Ringer Laktat Dan Gelofusin Pada Resusitasi Lanjut Pasien Syok Hemoragik”** ini dengan baik.

Proses panjang pendidikan, penelitian, hingga penyusunan karya ilmiah ini tidak akan dapat terlaksana tanpa pertolongan-Nya serta dukungan dari berbagai pihak yang senantiasa menyertai perjalanan penulis.

Dengan penuh rasa hormat dan bakti, penulis menyampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada kedua orang tua tercinta Papa Machmud Ismail dan Mama Irna Rompas atas doa yang tidak pernah putus, kasih sayang, keteladanan, serta pengorbanan yang menjadi fondasi utama dalam setiap langkah kehidupan dan pendidikan penulis.

Ucapan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada istri tercinta Rustiaty Mano, S.Kep, Ns dan anak-anak tersayang Muhammad Rizki Ismail, Muhammad Rafa Rivaldi Ismail, Mutia Rania Ismail, dan Meisya Ralia Ismail yang dengan penuh kesabaran, pengertian, doa, dan dukungan telah menjadi sumber kekuatan, semangat, dan inspirasi bagi penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada saudara terkasih Nani Riana Ismail, S.Kom dan Karina Widjayanti Ismail, S.Farm, Apt. dan kepada seluruh

keluarga besar, serta Sahabat rasa Saudara Rahmat Ma'ruf, S.Kom., S.IP., M.Si. yang selalu memberikan dukungan moral, perhatian, dan motivasi selama proses pendidikan dan penelitian berlangsung.

Penghargaan dan Terima kasih yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada pembimbing Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-TI, Subsp.T.I (K), dr. Muhammad Rum, Sp.An-TI, Subsp.T.I(K) yang dengan penuh kesabaran memberikan bimbingan serta arahan, dan kepada semua guru SP2 konsentrasi Terapi Intensif, yang telah memberikan ilmu, bimbingan serta teladan akademik yang sangat berharga bagi penulis. Bimbingan dan kepercayaan yang diberikan merupakan kehormatan sekaligus tanggung jawab besar yang akan senantiasa penulis jaga dalam perjalanan profesional ke depan.

Akhirnya, penulis menyadari bahwa disertasi ini masih memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan di masa mendatang. Semoga disertasi ini dapat memberikan kontribusi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang kedokteran dan pelayanan pasien kritis, serta menjadi amal jariyah bagi semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunannya.

Makassar, 6 Februari 2026



Rachmad Ismail

Abstrak

Rachmad Ismail: Perbandingan Efek Antara Cairan Ringer Laktat, Kombinasi Ringer Laktat Dan HES 6%, Serta Ringer Laktat Dan Gelofusin Pada Resusitasi Lanjut Pasien Syok Hemoragik

Tujuan: Membandingkan efek resusitasi Ringer laktat (RL), kombinasi RL dengan 6% hydroxyethyl starch 130/0,4 (RLH), dan kombinasi RL dengan gelofusine (RLG) terhadap kadar laktat darah dan neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) pada pasien dengan syok hemoragik.

Desain: Penelitian kuantitatif, analitik, dengan desain kohort prospektif.

Tempat: Ruang operasi rumah sakit rujukan tersier, pada pasien yang mengalami syok hemoragik intraoperatif.

Pasien dan Partisipan: Pasien yang memenuhi kriteria klinis syok hemoragik dan menerima resusitasi cairan dengan RL, RLH, atau RLG. Pengambilan sampel dilakukan secara consecutive sampling, dengan pengukuran dasar dan pengukuran 12 jam pasca-resusitasi.

Intervensi: Resusitasi cairan menggunakan salah satu dari tiga regimen: RL saja, RL + HES 6% (130/0,4) dengan rasio 2:1, atau RL + gelofusine dengan rasio 2:1.

Pengukuran dan Hasil: Kadar laktat darah dan NGAL diukur sebelum (T0) dan 12 jam setelah resusitasi (T1). Ketiga regimen menunjukkan penurunan bermakna kadar laktat dan NGAL ($p < 0,001$). Penurunan laktat paling besar ditemukan pada kelompok RL ($-3,30 \pm 0,88$ mmol/L), diikuti RLG ($-3,10 \pm 0,57$ mmol/L) dan RLH ($-2,61 \pm 0,91$ mmol/L), tanpa perbedaan bermakna secara statistik antar kelompok ($p = 0,067$). NGAL juga menurun secara signifikan pada semua kelompok, dengan penurunan terbesar pada RL ($-6.288,63 \pm 14.218,55$ ng/mL), diikuti RLG ($-2.030,73 \pm 2.383,25$ ng/mL) dan RLH ($-978,84 \pm 765,31$ ng/mL); namun perbedaan antar kelompok tidak bermakna ($p = 0,655$).

Kesimpulan: RL, RLH, dan RLG sama-sama efektif dalam memperbaiki penanda mikrosirkulasi pada syok hemoragik, yang ditunjukkan dengan penurunan signifikan kadar laktat dan NGAL. Temuan ini menunjukkan bahwa ketiga strategi tersebut memberikan manfaat biokimia yang sebanding dalam resusitasi awal syok hemoragik.

Kata Kunci: Fluid resuscitation, Gelofusine, Hydroxyethyl starch, Hemorrhagic shock, Ringer's lactate.

Abstract

Rachmad Ismail: Comparison of Effects Between Ringer Lactate Solution, Combination of Ringer Lactate and HES 6%, and Ringer Lactate and Gelofusine in Advanced Resuscitation of Patients with Hemorrhagic Shock

Objective: To compare the resuscitative effects of Ringer's lactate (RL), RL combined with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (RLH), and RL combined with gelofusine (RLG) on blood lactate and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in patients with hemorrhagic shock.

Design: A quantitative, analytical, prospective cohort study.

Setting: A tertiary care hospital operating room setting where patients experienced intraoperative hemorrhagic shock.

Patient and participants: Patients who met clinical criteria for hemorrhagic shock and received fluid resuscitation with RL, RLH, or RLG. Consecutive sampling was applied, with baseline and 12-hour post-resuscitation measurements collected.

Interventions: Fluid resuscitation using one of three regimens: RL alone, RL + HES 6% (130/0.4) with a 2:1 ratio, or RL + gelofusine with a 2:1 ratio.

Measurements and results: Blood lactate and NGAL were measured before (T0) and 12 hours after resuscitation (T1). All three regimens produced significant reductions in lactate and NGAL levels ($p < 0.001$). The most significant decrease in lactate was observed in the RL group (-3.30 ± 0.88 mmol/L), followed by RLG (-3.10 ± 0.57 mmol/L) and RLH (-2.61 ± 0.91 mmol/L), with no statistically significant difference among groups ($p = 0.067$). NGAL also declined significantly in all groups, with RL showing the most significant decrease ($-6,288.63 \pm 14,218.55$ ng/mL), followed by RLG ($-2,030.73 \pm 2,383.25$ ng/mL) and RLH (-978.84 ± 765.31 ng/mL); however, intergroup differences were not significant ($p = 0.655$).

Conclusions: RL, RLH, and RLG are all effective in improving microcirculatory markers in hemorrhagic shock, as reflected by significant decreases in lactate and NGAL levels. These findings indicate that all three strategies offer comparable biochemical benefits in early hemorrhagic shock resuscitation.

Keywords: *Fluid resuscitation, Gelofusine, Hydroxyethyl starch, Hemorrhagic shock, Ringer's lactate.*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu.....	7
1.4.2 Manfaat Aplikasi Klinis	7
1.4.3 Manfaat Metodologi.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Syok Hemoragik	8
2.2 Makrosirkulasi	10
2.3 Mikrosirkulasi.....	12
2.4 Resusitasi pada Syok Hemoragik.....	15
2.4.1 Jenis Cairan Resusitasi.....	16
2.4.2 Ringer Laktat.....	19
2.4.3 Kombinasi Ringer Laktat dengan HES 6%.....	23
2.4.4 Kombinasi Ringer Laktat dengan Gelofusine	27
2.5 Resusitasi Tingkat Lanjut pada Syok Hemoragik	30
2.6 Parameter Evaluasi Resusitasi	35

2.6.1	Kadar Laktat.....	36
2.6.2	PCO ₂ Gap.....	38
2.6.4	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> (NGAL).....	40
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP		43
3.1	Kerangka Teori	43
3.2	Kerangka Konsep.....	44
3.3	Hipotesis Penelitian.....	44
BAB IV METODE PENELITIAN.....		45
4.1	Desain Penelitian	45
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	45
4.2.1	Tempat Penelitian.....	45
4.2.2	Waktu Penelitian	45
4.3	Populasi dan Sampel	45
4.3.1	Populasi.....	45
4.3.2	Sampel.....	45
4.4	Perkiraan Besar Sampel	46
4.5	Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out	46
4.5.1	Kriteria Inklusi	46
4.5.2	Kriteria Eksklusi.....	47
4.5.3	Kriteria <i>Drop-Out</i>	47
4.6	Persetujuan Etik Penelitian	47
4.7	Metode Kerja	47
4.7.1	Alokasi Subyek.....	47
4.7.2	Cara Penelitian	48
4.8	Alur Penelitian.....	49
4.9	Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel.....	49
4.9.1	Identifikasi variabel.....	49
4.9.2	Klasifikasi variabel.....	50
4.9.3	Definisi Operasional.....	50
4.10	Pengolahan dan Analisa Data	52
4.11	Personalia Penelitian	53

BAB V HASIL PENELITIAN	54
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	54
5.2 Perubahan Kadar Laktat Darah Terhadap Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.....	56
5.3 Perubahan NGAL Terhadap Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.	57
5.4 Perbandingan Kadar Laktat dan NGAL Pasca Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.	58
BAB VI PEMBAHASAN	61
6.1 Karakteristik Dasar	61
6.2 Perbandingan Efek Resusitasi Cairan RL, Kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4), dan Kombinasi RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) terhadap Kadar Laktat pada Pasien Syok Hemoragik	63
6.3 Perbandingan Efek Resusitasi Cairan RL, Kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4), dan Kombinasi RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) terhadap Kadar NGAL pada Pasien Syok Hemoragik	68
6.4 Keterbatasan Penelitian	71
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	73
7.1 Kesimpulan	73
7.2 Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Perdarahan berdasarkan Gambaran Awal Pasien menurut ATLS untuk BB 70 kg.	9
Tabel 2.2 Komposisi Jenis-Jenis Cairan Resusitasi. ²⁵	17
Tabel 2.3 Larutan HES yang umum digunakan. ²⁵	24
Tabel 5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	55
Tabel 5.2 Perubahan Kadar Laktat Darah Terhadap Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, RL dengan Gelofusine (4%Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik	56
Tabel 5.3 Perubahan NGAL Terhadap Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, RL dengan Gelofusine (4%Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.....	58
Tabel 5.4 Perbandingan Kadar Laktat dan NGAL Pasca Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.....	59
Tabel 5.5 Post hoc Perbandingan Kadar Laktat dan NGAL Pasca Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi Mikrovaskular. ²⁴	20
Gambar 2.2. Ilustrasi skematik untuk pendekatan terintegrasi terhadap syok sirkulatorik. ³⁴	33
Gambar 2.3. Kerangka Teori	43
Gambar 2.4. Kerangka Konsep	44
Gambar 3.1. Alur Penelitian	49

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perdarahan merupakan kondisi hilangnya komponen darah dari sistem kardiovaskuler, yang bertanggung jawab atas setidaknya 40% mortalitas akibat trauma dan 27% mortalitas maternal di seluruh dunia.¹ Perbedaan antara perdarahan dengan hemoragik tidak dijelaskan secara rinci, tetapi perdarahan cepat dikenal sebagai kondisi hemoragik. Ketika perdarahan tersebut berlanjut tanpa kendali, hal ini menyebabkan pengiriman oksigen yang tidak memadai untuk metabolisme sel. Dengan demikian, kondisi ini menyebabkan hipoksia jaringan, atau dikenal sebagai syok hemoragik.^{2,3}

Syok hemoragik merupakan jenis syok hipovolemik, dimana kehilangan darah intravaskular dan perubahan sel yang berlangsung akibat hipoksia menyebabkan disfungsi jaringan dan organ, yang berujung pada kematian, jika tingkat ambang batas tertentu terlampaui.^{4,5} Etiologi perdarahan yang menyebabkan syok bervariasi secara luas, meliputi trauma, perdarahan maternal, perdarahan gastrointestinal, perdarahan perioperatif, dan ruptur aneurisma.⁶⁻⁸ Sekitar 60.000 penduduk di Amerika Serikat dan 1,9 juta penduduk di seluruh dunia kehilangan nyawanya akibat perdarahan dan konsekuensinya setiap tahunnya.^{7,9} Dari jumlah tersebut, 1,5 juta orang meninggal karena trauma fisik di seluruh dunia setiap tahunnya.⁹ Namun, data epidemiologi mengenai prevalensi syok hemoragik di Indonesia tidak tersedia hingga saat ini.^{10,11}

Penanganan syok hemoragik cukup sulit dan kompleks.⁹ Penanganan kondisi ini didasarkan pada pengendalian sumber perdarahan yang tepat waktu, cepat, dan pasti serta penggantian kehilangan darah. Penghentian perdarahan agar tidak berlanjut dari pembuluh darah adalah praktik dasar utama untuk mencapai kemanjuran dan efektivitas, serta langkah penting dan wajib untuk menyelamatkan nyawa. Penggantian kehilangan darah bertujuan untuk mencegah iskemia/toksemia reperfusi dan mengoptimalkan oksigenasi jaringan serta dinamika mikrosirkulasi.¹² Strategi resusitasi cairan pada syok hemoragik masih menjadi perdebatan karena hingga kini belum ada konsensus yang jelas mengenai jenis, volume, dan target terapi yang paling optimal untuk meningkatkan luaran pasien.^{7,9} Resusitasi yang berhasil memerlukan tindakan agresif untuk mencegah akumulasi kekurangan oksigen lebih lanjut dan untuk membayar kekurangan oksigen yang ada dengan menghentikan seluruh sumber perdarahan dan memulihkan volume intravaskular secepat mungkin.⁷

Syok hemoragik secara klinis diamati sebagai perubahan indeks makrosirkulasi, sedangkan komponen patologis utamanya adalah asfiksia seluler akibat perubahan mikrosirkulasi.¹³ Terdapat perbedaan substansial antara cairan yang digunakan dalam uji beban cairan (*fluid load challenge*), suatu uji untuk kemanjuran sistem gerbang arteriol, yang terutama ditujukan untuk meningkatkan volume makrosirkulasi, dan cairan yang dibutuhkan untuk mempertahankan volume dan tekanan minimal yang cukup dalam makrosirkulasi serta menangani dan mengoptimalkan fungsi mikrosirkulasi.¹⁴ Oleh karena itu, pendekatan terapi sebaiknya mempertimbangkan keseimbangan antara kedua aspek ini untuk

mencapai perfusi yang optimal tanpa menyebabkan komplikasi sekunder.^{14,15}

Mikrosirkulasi, yang terdiri dari arteriol, kapiler, dan venula, merupakan elemen sirkulasi yang berhubungan langsung dengan sel parenkim. Dalam kondisi fisiologis, mikrosirkulasi mewakili sekitar 10% dari volume darah yang bersirkulasi dan memainkan peran penting dalam pengiriman oksigen dan pembuangan limbah dari jaringan.¹⁶ Perubahan gangguan mikrosirkulasi pada syok hemoragik dapat menyebabkan hipoksia jaringan, disfungsi endotel, aktivasi mikrotrombosis, dan kegagalan organ, meskipun makrosirkulasi telah diperbaiki.^{14,15} Beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai mikrosirkulasi mencakup kadar laktat darah, dan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL).¹⁷⁻¹⁹ Laktat darah (darah arteri) digunakan untuk menilai hipoksia jaringan dan metabolisme anaerob akibat perfusi yang tidak adekuat.²⁰ NGAL (darah vena atau urin) merupakan penanda cedera ginjal akut (*acute kidney injury*/AKI) akibat hipoperfusi mikrosirkulasi ginjal.²²

Resusitasi dengan kristaloid isotonik telah digunakan selama beberapa dekade sejak pengobatan historis untuk syok hemoragik. Namun, kristaloid isotonik tidak memberikan manfaat intrinsik selain meningkatkan volume intravaskular sementara.⁹ Saat ini, kristaloid merupakan cairan intravena yang paling sering diberikan di Unit Perawatan Intensif, dimana Ringer Laktat (RL) dan salin normal (NaCl 0,9%) merupakan cairan yang paling banyak digunakan, namun keduanya memiliki keterbatasan klinis.²³ Cairan RL relatif murah, tersedia secara luas, tetapi memerlukan volume yang cukup banyak. Cairan ini mengandung natrium, kalium, klorida, dan asam-basa yang lebih mirip dengan cairan ekstraseluler. Jenis

kristaloid tersebut mencapai hal ini dengan mengganti anion klorida dengan *buffer* yang cepat dimetabolisme menjadi bikarbonat atau diekskresikan.²⁴

Cairan koloid memiliki keunggulan dibandingkan kristaloid dalam hal stabilisasi hemodinamik, karena peningkatan sifat onkotik/osmotik koloid sangat bermanfaat dalam mikrosirkulasi dan volume yang diperlukan lebih kecil, sehingga mencegah kelanjutan atau kekambuhan perdarahan dari tekanan/volume tinggi dalam makrosirkulasi.¹⁴ Beberapa jenis koloid yang umum diadministrasikan meliputi turunan plasma manusia (albumin) dan koloid semisintetik (*pati/starch*, gelatin, dan dekstran).²⁵ *Hydroxyethyl Starch* (HES) adalah polimer berbasis amilopektin yang dimodifikasi dengan gugus hidroksietil untuk meningkatkan stabilitas dalam plasma. Cairan ini bekerja dengan menarik air dari ruang interstisial ke dalam intravaskular, sehingga meningkatkan volume plasma dan perfusi organ. Dibandingkan kristaloid, HES memiliki efek volume ekspansi yang lebih besar dan lebih lama.^{25,26} Gelofusine adalah cairan koloid semisintetik berbasis suksinilasi gelatin yang digunakan untuk ekspansi volume intravaskular pada syok dengan meningkatkan tekanan onkotik dan perfusi organ. Dibandingkan HES, Gelofusine memiliki eliminasi lebih cepat dengan risiko gangguan ginjal dan koagulasi lebih rendah, tetapi tetap berpotensi menyebabkan reaksi anafilaktoid.^{21,25}

Penelitian sebelumnya oleh Hardiyanti *et al.* (2024) telah mengevaluasi kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4) dengan rasio 2:1 (RLH) terhadap kadar *syndecan-1* (*synd-1*) plasma sebagai penanda degradasi *endothelial glycocalyx* (EG) pada pasien dengan syok hemoragik. Hasil menunjukkan penurunan kadar *synd-1* yang lebih tinggi pada kelompok RLH dibandingkan RL, dan peningkatan

kadar synd-1 yang lebih rendah pada kelompok RLH dibandingkan RL. Dalam hal ini, kombinasi tersebut berpotensi digunakan sebagai strategi resusitasi pada syok hemoragik untuk mengoptimalkan ekspansi volume intravaskular sekaligus meminimalkan efek samping.²⁷ Studi meta-analisis oleh Wu *et al.* (2019) menunjukkan bahwa larutan koloid, termasuk HES dan gelofusine, memiliki efek yang lebih baik dalam manajemen akumulasi asam laktat setelah syok hemoragik dibandingkan larutan kristaloid.²⁸ Penelitian mengenai penggunaan kombinasi RL dengan gelofusine (4% suksinilasi gelatin; RLG) sangatlah terbatas, tetapi diduga berpotensi meningkatkan perfusi organ dengan eliminasi yang lebih cepat, sehingga mengurangi risiko akumulasi dan efek toksik pada ginjal.^{21,29}

Berbagai studi telah mengevaluasi efek resusitasi terhadap parameter mikrosirkulasi dan makrosirkulasi pada model hewan maupun manusia. Kajian literatur menunjukkan bahwa keberhasilan resusitasi syok hemoragik tidak hanya bergantung pada parameter makrovaskular, tetapi juga mempertimbangkan aspek mikrovaskular. Peningkatan kadar laktat, dan NGAL menjadi indikator penting dari gangguan mikrosirkulasi pada syok hemoragik, dimana perbaikannya dipengaruhi oleh jenis cairan resusitasi yang digunakan. Oleh karena itu, penelitian perbandingan efek resusitasi antara RL, RLH, dan RLG perlu dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh masing-masing cairan terhadap perbaikan parameter mikrosirkulasi dan makrosirkulasi, serta menentukan strategi resusitasi yang paling optimal dalam manajemen syok hemoragik.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan efek resusitasi cairan RL, kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4), dan kombinasi RL dengan gelofusine (4% suksinilasi gelatin) pada pasien syok hemoragik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perubahan kadar laktat darah, dan NGAL terhadap resusitasi cairan RL pada pasien syok hemoragik.
2. Mengetahui perubahan kadar laktat darah, dan NGAL terhadap resusitasi cairan RL dengan HES 6% (130/0,4) perbandingan 2:1 pada pasien syok hemoragik.
3. Mengetahui perubahan kadar laktat darah, dan NGAL terhadap resusitasi cairan RL dengan gelofusine (4% suksinilasi gelatin) pada pasien syok hemoragik.
4. Mengetahui perbandingan perubahan kadar laktat darah, dan NGAL antara kelompok resusitasi cairan RL, kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4), dan kombinasi RL dengan gelofusine (4% suksinilasi gelatin) pada pasien syok hemoragik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Untuk pengembangan ilmu, dengan penelitian ini diharapkan dapat mengetahui perbandingan pengaruh resusitasi cairan dengan RL, kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4), dan kombinasi RL dengan gelofusine (4% suksinilasi gelatin) sebagai terapi syok hemoragik terhadap parameter mikrosirkulasi laktat darah, dan NGAL.

1.4.2 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.

1.4.3 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

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Syok Hemoragik

Syok hemoragik adalah suatu kondisi kegawatan medis yang terjadi akibat kehilangan darah yang signifikan, sehingga menyebabkan perfusi jaringan yang tidak adekuat dan kegagalan organ. Syok ini termasuk dalam kategori syok hipovolemik, di mana volume darah yang berkurang secara drastis menyebabkan penurunan curah jantung, tekanan darah, dan suplai oksigen ke jaringan.^{7,9,30} Meskipun menyumbang 30–40% mortalitas terkait trauma di seluruh dunia dan menyebabkan sekitar 60.000 kematian setiap tahunnya di Amerika Serikat saja, presentasi klinis dan patofisiologi yang mendasarinya sangat berbeda antara trauma penetrasi dengan eksanguinasi cepat dibandingkan trauma tumpul dengan kerusakan jaringan dan pelepasan faktor jaringan yang luas.³¹ Penyebab perdarahan yang mengakibatkan syok sangat bervariasi dan meliputi trauma, perdarahan maternal, perdarahan gastrointestinal, perdarahan perioperatif, dan pecahnya aneurisma.⁷

Tabel 2.1. Klasifikasi Perdarahan berdasarkan Gambaran Awal Pasien menurut ATLS untuk BB 70 kg.³²

	Kelas I	Kelas II	Kelas III	Kelas IV
<i>Blood loss (mL)</i>	Hingga 750	750-1500	1500-2000	> 2000
<i>Blood loss (% blood volume)</i>	Hingga 15%	15-30%	30-40%	> 40%
<i>Pulse rate (bpm)</i>	< 100	100-120	120-140	> 140
<i>Systolic blood pressure</i>	Normal	Normal	Menurun	Menurun
<i>Pulse pressure (mmHg)</i>	Normal/naik	Menurun	Menurun	Menurun
<i>Respiratory rate</i>	14-20	20-30	30-40	> 35
<i>Urine output (mL/jam)</i>	> 30	20-30	5-15	Hampir 0
Status mental	Gelisah	Lebih gelisah	Delirium	Letargis
<i>Initial fluid replacement</i>	Kristaloid	Kristaloid	Kristaloid + darah	Kristaloid + darah

Keterangan: ATLS, *Advanced Trauma Life Support*; BB, Berat Badan

Tingkat keparahan syok hemoragik mengikuti sistem klasifikasi yang secara langsung mempengaruhi respons inflamasi dan pendekatan terapeutik (Tabel 2.1).^{32,33} Perdarahan Kelas I (kehilangan darah < 15% dari total volume) biasanya memicu respons sistemik minimal, sedangkan perdarahan Kelas II (kehilangan 15–30%) memicu mekanisme kompensasi, seperti aktivasi simpatis dan takikardia. Perdarahan Kelas III (kehilangan 30–40%) merupakan ambang kritis di mana kaskade inflamasi menjadi sangat aktif, dan hipoperfusi jaringan menjadi jelas secara klinis melalui penanda seperti defisit basa dan laktat. Perdarahan Kelas IV (kehilangan > 40%) biasanya muncul dengan syok yang berat, aktivasi inflamasi yang nyata, dan perkembangan cepat ke disfungsi organ tanpa intervensi segera.³³

2.2 Makrosirkulasi

Sistem peredaran darah secara umum dibagi menjadi makrosirkulasi dan mikrosirkulasi.^{15,34} Makrosirkulasi melibatkan pembuluh darah yang lebih besar seperti aorta, arteri, dan vena, yang berfungsi sebagai saluran untuk aliran darah. Makrosirkulasi mengacu pada pergerakan darah melalui pembuluh darah besar, termasuk arteri dan vena, yang mengangkut darah beroksigen dan terdeoksigenasi ke seluruh tubuh. Ini adalah komponen penting dari sistem kardiovaskular, yang memastikan bahwa jaringan menerima pasokan oksigen dan nutrisi yang cukup sekaligus memfasilitasi pembuangan produk limbah metabolisme.^{35,36}

Aliran darah dalam makrosirkulasi diatur oleh prinsip hemodinamik, seperti curah jantung, resistensi vaskular, dan kelenturan pembuluh darah. Tekanan darah tertinggi di arteri karena kekuatan yang kuat yang diberikan oleh jantung, dan secara bertahap menurun saat darah bergerak melalui cabang-cabang yang lebih kecil menuju vena. Elastisitas dinding arteri membantu menjaga tekanan darah dan memastikan perfusi yang stabil ke organ-organ, sementara aliran balik vena bergantung pada faktor-faktor seperti kontraksi otot dan katup satu arah.³⁶ Fungsi makrosirkulasi diatur oleh kombinasi mekanisme saraf, hormonal, dan lokal yang bekerja sama untuk memastikan aliran darah yang memadai, menjaga tekanan darah sistemik, dan mendukung oksigenasi jaringan. Sistem pengatur ini membantu menyesuaikan sirkulasi darah dengan berbagai kondisi fisiologis, seperti olahraga, stres, atau pendarahan, dan memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis.^{15,37}

Salah satu pengatur utama makrosirkulasi adalah sistem saraf otonom, yang

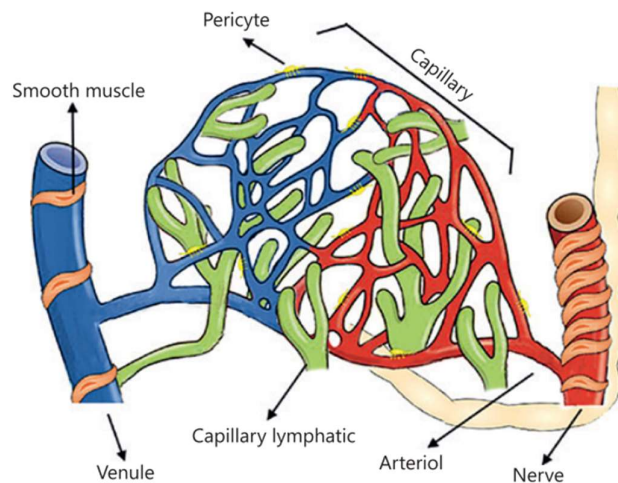
terdiri dari sistem saraf simpatik dan parasimpatis. Sistem saraf simpatik bertanggung jawab untuk meningkatkan denyut jantung (kronotropi), kontraktilitas miokard (inotropi), dan vasokonstriksi, yang mengarah pada peningkatan curah jantung dan resistensi vaskular sistemik. Mekanisme ini sangat penting selama stres atau syok hemoragik, karena membantu menjaga tekanan perfusi. Sebaliknya, sistem saraf parasimpatis, terutama melalui saraf vagus, menginduksi vasodilatasi dan menurunkan denyut jantung, memungkinkan keadaan relaksasi dan konservasi energi.³⁸ Pengaturan hormonal juga memainkan peran penting dalam kontrol makrosirkulasi. Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) diaktifkan sebagai respons terhadap penurunan volume darah atau hipotensi. Renin, yang dilepaskan oleh ginjal, menyebabkan produksi angiotensin II, vasokonstriktor kuat yang meningkatkan tekanan darah. Angiotensin II juga merangsang pelepasan aldosteron, yang mendorong retensi natrium dan air untuk memulihkan volume darah. Hormon lain, seperti epinefrin dan norepinefrin, yang dilepaskan oleh kelenjar adrenal, meningkatkan aktivitas simpatik dan menyebabkan vasokonstriksi atau vasodilatasi sistemik tergantung pada aktivasi reseptor.^{15,37}

Baroreseptor dan kemoreseptor menyediakan mekanisme umpan balik cepat untuk regulasi makrosirkulasi. Baroreseptor, yang terletak di arkus aorta dan sinus karotis, mendeteksi perubahan tekanan darah dan mengirimkan sinyal ke batang otak untuk menyesuaikan keluaran otonom. Ketika tekanan darah turun, aktivasi simpatis meningkat untuk memulihkan perfusi. Kemoreseptor, yang ditemukan di badan karotis dan aorta, merespons perubahan kadar oksigen, karbon dioksida, dan pH darah, memicu penyesuaian kompensasi dalam denyut jantung dan resistensi

vaskular untuk mempertahankan oksigenasi jaringan yang memadai.^{15,37} Pada syok hemoragik, vasokonstriksi yang berlebihan awalnya membantu menjaga aliran darah ke organ vital, tetapi hipoperfusi yang berkepanjangan dapat mengakibatkan kerusakan jaringan. Gagal jantung mengganggu kemampuan jantung untuk menghasilkan curah jantung yang cukup, memicu mekanisme kompensasi seperti aktivasi simpatis kronis dan stimulasi RAAS, yang dapat memperburuk kondisi seiring berjalannya waktu.^{36,38}

2.3 Mikrosirkulasi

Mikrosirkulasi adalah jaringan vaskular terminal dari sirkulasi sistemik yang terdiri dari pembuluh mikro dengan diameter $< 100 \mu\text{m}$. Pembuluh mikro ini terdiri dari arteriol, venula paska kapiler, kapiler, dan konstituen (sub)-selulernya (Gambar 2.1).³⁹ Mikrosirkulasi adalah tujuan akhir dari sistem kardiovaskular dan pada akhirnya bertanggung jawab untuk mengirimkan oksigen dari sel darah merah di kapiler ke sel parenkim tempat oksigen dikirim untuk memenuhi kebutuhan energi sel jaringan untuk mendukung aktivitas fungsionalnya.^{38,40} Fungsi lain dari mikrosirkulasi adalah pengaturan pertukaran zat terlarut antara ruang intravaskular dan jaringan, bertanggung jawab untuk pengangkutan seluruh hormon dan nutrisi melalui darah ke sel jaringan, serta memediasi aktivitas fungsional sistem imun dan hemostasis. Komponen ini merupakan kompartemen yang paling penting dari sistem kardiovaskular, karena bersentuhan langsung dengan sel-sel parenkim, yang mengandalkan fungsinya yang tepat untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya guna mendukung fungsi organ.⁴⁰



Gambar 2.1. Anatomi Mikrovaskular.⁴⁰

Mikrosirkulasi merupakan bagian dari sistem vaskular dan terdiri dari pembuluh-pembuluh kecil yang disebut arteriol, kapiler, dan venula. Kapiler limfatik membawa cairan ekstrasvaskular ke dalam sistem vena. Arteriol dikelilingi oleh sel-sel otot polos vaskular yang bertanggung jawab untuk mengatur tonus arteriol.

Pengangkutan oksigen melalui aliran sel darah merah dalam mikrosirkulasi ke jaringan dilakukan melalui 2 mekanisme utama. Mekanisme ini adalah konveksi sel darah merah pembawa oksigen dan difusi oksigen dari sel darah merah ke mitokondria sel jaringan yang bernapas. Komponen pertama pengangkutan oksigen ke jaringan dijelaskan oleh aliran sel darah merah, dan komponen difusi pengangkutan oksigen dapat diukur melalui densitas kapiler fungsional dari mikrosirkulasi.⁴⁰ Pembuluh darah dalam mikrosirkulasi hampir seluruhnya dilapisi oleh sel endotel. Sel-sel ini memiliki fenestrasi dan pori-pori serta disatukan oleh berbagai molekul, termasuk kaderin serta *gap junction* yang menghantarkan arus listrik, memungkinkan komunikasi listrik antara sel endotel secara *upstream*. Struktur endotel ini dapat bervariasi dalam kepadatan dan morfologi tergantung pada organ dan pembuluh darah yang berbeda. Sel endotel bekerja sama dengan sel otot polos untuk mengatur aliran darah mikrovaskular, terutama dengan mengontrol

vasotonus arteriola. Terdapat tiga mekanisme utama yang mengatur vasotoneus ini, yaitu: mekanisme miogenik, mekanisme metabolik, dan mekanisme kontrol neurohumoral.^{38,40}

Salah satu struktur subseluler terpenting yang berperan dalam fungsi endotel adalah glikokaliks, yang terdapat pada sisi luminal endotelium.^{37,40} Lapisan ini memiliki ketebalan sekitar 0,2–0,5 μm dengan struktur seperti gel yang disintesis oleh sel endotel. Glikokaliks terdiri dari tiga komponen utama, yaitu proteoglikan, glikosaminoglikan, dan protein plasma. Selain itu, glikokaliks juga mengandung berbagai zat seperti antitrombin dan superoksida dismutase. Glikokaliks memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologis, termasuk homeostasis, transpor zat terlarut, hemostasis, dan fungsi imunologi. Meskipun secara umum dianggap bahwa integritas glikokaliks merupakan faktor utama dalam fungsi sawar vaskular, penelitian terbaru menunjukkan bahwa glikokaliks dapat terlepas dalam kondisi syok tanpa harus mengganggu fungsi sawar vaskular.⁴⁰

Secara umum, disfungsi endotel dianggap sebagai salah satu kejadian seluler utama yang bertanggung jawab atas kolaps hemodinamik yang terjadi dalam kondisi syok.^{3,7} Disfungsi ini juga berkontribusi terhadap ketidakefektifan prosedur resusitasi rutin. Mikrosirkulasi memiliki peran kunci dalam fungsi ginjal, karena berperan sentral dalam pengantaran oksigen ke mikrosirkulasi ginjal. Sebagian besar oksigen yang dikirim ke ginjal (> 80%) digunakan untuk produksi ATP, yang diperlukan dalam aktivitas pompa Na^+/K^+ yang berperan penting dalam reabsorpsi natrium di tubulus ginjal. Cedera pada mikrosirkulasi ginjal, yang dapat menyebabkan cedera ginjal akut (*acute kidney injury*/AKI), dapat disebabkan oleh

hipoksia, stres oksidatif/nitro, serta mediator inflamasi. Faktor-faktor ini dianggap sebagai penyebab utama yang memicu kejadian lanjutan yang mengarah pada AKI. Model eksperimen menunjukkan bahwa penargetan inflamasi dan optimalisasi penghantaran oksigen ke mikrosirkulasi dapat menjadi strategi yang berhasil dalam mengatasi AKI dalam model tersebut.⁴⁰

2.4 Resusitasi pada Syok Hemoragik

Resusitasi pada syok hemoragik bertujuan untuk memulihkan volume intravaskular, mempertahankan perfusi jaringan, dan mencegah kegagalan organ.^{7,9} Pendekatan utama meliputi pengenalan dini dan intervensi cepat dengan kombinasi resusitasi cairan, transfusi darah, dan dukungan vasopresor jika diperlukan. Manajemen awal mengikuti protokol *Advanced Trauma Life Support* (ATLS) dengan penekanan pada perlindungan jalan napas, dukungan pernapasan, dan stabilisasi sirkulasi (pendekatan ABC).³² Larutan kristaloid seimbang sering digunakan untuk resusitasi awal, tetapi pemberian berlebihan harus dihindari guna mencegah koagulopati dilusional dan edema jaringan.²⁵ Pemberian produk darah secara dini (termasuk sel darah merah, plasma, dan trombosit dalam rasio 1:1:1) sangat penting untuk mengatasi koagulopati dan meningkatkan penghantaran oksigen.³ Pada kasus berat, protokol transfusi masif harus segera diaktifkan. Resusitasi hemostatik dengan agen seperti asam traneksamat membantu mengendalikan perdarahan dan menurunkan angka mortalitas.^{7,9} Jika hipotensi berlanjut meskipun sudah dilakukan penggantian volume, vasopresor (misalnya, norepinefrin) dapat digunakan untuk mempertahankan tekanan perfusi, meskipun

tidak dapat menggantikan restorasi volume. Pembedahan kontrol kerusakan (*damage control surgery*/DCS) dan intervensi radiologi mungkin diperlukan untuk menghentikan perdarahan secara definitif.³² Pemantauan hemodinamik yang berkelanjutan, seperti kadar laktat, defisit basa, dan saturasi oksigen vena campuran (SvO₂), membantu mengarahkan upaya resusitasi. Pada akhirnya, pendekatan terarah dan individualisasi dengan keseimbangan antara resusitasi volume, oksigenasi, manajemen koagulasi, serta kontrol perdarahan definitif sangat penting untuk meningkatkan kelangsungan hidup pada syok hemoragik.^{3,7,14,25,41}

2.4.1 Jenis Cairan Resusitasi

Pada tahun 1832, Dr. Thomas Latta memasukkan larutan air, natrium, klorida, dan bikarbonat melalui tabung logam ke dalam pembuluh darah pasien yang kritis karena kolera. Dalam kurun waktu 186 tahun, pemberian cairan intravena telah menjadi terapi yang hampir ada di mana-mana dalam perawatan intensif. Setiap tahun, lebih dari 30 juta pasien menerima cairan intravena, dan terapi cairan merupakan hal mendasar dalam perawatan pasien dengan sepsis, syok hemoragik, dan penyakit lain yang mengancam jiwa.²⁵ Cairan resusitasi umumnya diklasifikasikan menjadi larutan kristaloid dan koloid (Tabel 2.2).⁴² Kristaloid merupakan larutan elektrolit dalam air yang melintasi secara bebas dari ruang vaskular ke interstitium, sedangkan koloid mengandung molekul besar yang tidak dapat menembus membran kapiler yang sehat.^{25,42}

Tabel 2.2. Komposisi Jenis-Jenis Cairan Resusitasi.⁴²

	Plasma Manusia	Kristaloid			Koloid		
		Saline 0,9%	RL	<i>PlasmaLyte</i>	HES	Gelatin	Albumin 4%
Sumber Koloid					Jagung atau tepung kentang	Gelatin sapi	Donor manusia
Osmolaritas (mOsm/L)	291	308	280,6	294	296-308	274-301	250
Sodium (mmol/L)	135-145	154	131	140	137-154	145-154	148
Potassium (mmol/L)	4,5-5,0		5,4	5,0	3,0-4,0	0-5,1	
Kalsium (mmol/L)	2,2-2,6		2,0		0-5,0	0-6,25	
Magnesium (mmol/L)	0,8-1,0			3,0	0-1,5		
Klorida (mmol/L)	94-111	154	111	98	110-154	120-145	128
Asetat (mmol/L)				27	0-34		
Laktat (mmol/L)	1-2		29		0-28		
Glukonat (mmol/L)				23			
Bikarbonat (mmol/L)	23-27						
Oktanoat (mmol/L)							6,4

Keterangan: RL, *Ringer's lactate*; HES, *Hydroxyethyl Starch*

Larutan saline normal, RL, dan *PlasmaLyte* adalah larutan kristaloid utama yang digunakan dalam praktik klinis. Natrium klorida (saline normal) adalah kristaloid yang paling umum digunakan secara global. Saline normal 0,9% mengandung 154 mMol natrium (Na) dan klorida (Cl), menjadikannya isotonik dibandingkan dengan cairan ekstraseluler. Namun, *strong ion difference* (SID) dari saline normal adalah nol, yang dapat menyebabkan asidosis metabolik hiperkloremik jika diberikan dalam volume besar. Efek samping lainnya seperti gangguan imunologi dan ginjal, juga dikaitkan dengan fenomena ini. Oleh karena potensi

dampak negatif ini, penggunaan larutan garam seimbang seperti RL dan *PlasmaLyte*, yang dianggap lebih fisiologis, semakin meningkat.^{25,42} Kristaloid garam seimbang mengandung *buffer* (seperti laktat) untuk menjaga keseimbangan asam-basa, serta elektrolit tambahan seperti magnesium, kalium, dan kalsium. Penggunaan larutan *buffer* ini dikaitkan dengan gangguan metabolik yang lebih sedikit, termasuk hiperkloremia dan asidosis metabolik, sehingga lebih dipilih dalam praktik klinis. Meskipun larutan garam seimbang dianggap lebih unggul dibandingkan saline normal, mereka juga memiliki beberapa kelemahan. Meskipun memiliki dampak lebih kecil terhadap pH, larutan ini dapat menyebabkan koagulopati, edema jaringan (terutama bermasalah pada cedera otak traumatik dan cedera paru akut), serta efek fisiologis merugikan lainnya.⁴²

Larutan koloid umumnya merupakan larutan garam yang juga mengandung protein atau polisakarida.^{25,42} Albumin adalah koloid yang paling umum digunakan, terutama karena kemampuannya sebagai *plasma expander* dengan cara meningkatkan tekanan onkotik intravaskular. Namun, penggunaan albumin sebagai cairan resusitasi secara luas tidak didukung oleh bukti klinis dan ilmiah yang kuat. Albumin telah terbukti menjadi cairan yang ideal untuk resusitasi pasien dengan sirosis hati atau kondisi lain yang berhubungan dengan gagal hati, serta dianggap aman untuk resusitasi pasien kritis, kecuali pada pasien dengan cedera otak traumatik.⁴² Penggunaan larutan *hydroxyethyl starch* (HES) dikaitkan dengan peningkatan risiko terapi pengganti ginjal, perdarahan, dan kematian, sehingga penggunaannya kini semakin ditinggalkan.^{42,43} HES 6% adalah satu-satunya koloid semisintetik yang telah dievaluasi dalam beberapa uji coba acak berskala besar pada

pasien kritis. Hasil uji klinis seperti VISEP, CRYSTMAS, 6S, dan CHEST menunjukkan bahwa penggunaan HES dapat meningkatkan risiko cedera ginjal akut, kebutuhan terapi pengganti ginjal, dan mortalitas, sehingga penggunaannya dalam resusitasi cairan pada pasien kritis sebaiknya dihindari.²⁵ Gelofusine, salah satu larutan gelatin berbasis suksinilasi, telah digunakan sebagai alternatif koloid dalam resusitasi cairan. Meskipun memiliki efek ekspansi volume intravaskular yang mirip dengan HES, gelofusine memiliki risiko reaksi anafilaksis yang lebih tinggi dibandingkan koloid lainnya. Selain itu, penggunaannya dikaitkan dengan gangguan koagulasi dan potensi gangguan fungsi ginjal, sehingga harus digunakan dengan hati-hati dalam praktik klinis.^{44,45}

2.4.2 Ringer Laktat

Larutan Ringer Laktat (RL) merupakan jenis cairan kristaloid isotonik yang dapat diklasifikasikan lebih lanjut sebagai larutan seimbang atau *buffer* yang digunakan untuk penggantian cairan. Kandungan RL meliputi natrium, klorida, kalium, kalsium, dan laktat dalam bentuk natrium laktat, dicampur ke dalam larutan dengan osmolalitas 273 mOsm/L dan pH sekitar 6,5.^{25,42} Larutan RL sebagian besar digunakan dalam resusitasi volume agresif kehilangan darah atau luka bakar; Namun, RL adalah cairan yang baik untuk penggantian cairan agresif dalam banyak situasi klinis, termasuk sepsis dan pankreatitis akut.⁴² Cairan ini merupakan salah satu jenis cairan kristaloid yang paling banyak digunakan, khususnya sebagai cairan awal yang diberikan pada kondisi syok.⁴⁶

Laktat adalah basa kompensatorik dari asam laktat. Dalam kondisi fisiologis aerobik, metabolisme glukosa menghasilkan piruvat, yang kemudian masuk ke

dalam respirasi seluler.^{25,42} Namun, selalu ada sedikit metabolisme anaerobik yang terjadi setiap saat, menyebabkan piruvat mengalami reaksi oksidasi-reduksi dengan NADH, yang menghasilkan oksidasi NADH menjadi NAD^+ dan pembentukan laktat melalui enzim laktat dehidrogenase (LDH). Reaksi ini mempertahankan kadar NAD^+ , bahkan dalam kondisi anaerobik, sehingga glikolisis tetap dapat berlangsung meskipun tanpa oksigen. Dalam keadaan normal, melalui respirasi seluler, terdapat rasio seimbang NADH/NAD^+ , dengan transfer proton dan elektron yang akhirnya menghasilkan ATP, air (H_2O), dan karbon dioksida (CO_2) sebagai produk akhir. Jika sistem aerobik ini berhenti, proton tidak memiliki tempat untuk pergi, sehingga laktat terbentuk dan dikeluarkan dari sel untuk menjaga rasio NADH/NAD^+ tetap konstan. Peningkatan produksi laktat berperan sebagai sistem *buffer*, karena laktat mengikat ion H^+ dan membentuk asam laktat. Selain itu, laktat dapat dimetabolisme kembali menjadi piruvat melalui LDH dan respirasi seluler, menghasilkan CO_2 dan H_2O . CO_2 dan H_2O kemudian membentuk asam karbonat (H_2CO_3) melalui enzim karbonat anhidrase, yang kemudian terdisosiasi dengan cepat menjadi bikarbonat (HCO_3^-). Dengan demikian, laktat dapat dimetabolisme untuk membentuk bikarbonat, yang membantu menjaga keseimbangan asam-basa dalam tubuh.^{20,45,47}

Pemberian 1 L cairan RL memiliki dua manfaat utama dalam resusitasi. Pertama, cairan ini berperan dalam resusitasi volume dengan meningkatkan volume intravaskular, yang pada akhirnya meningkatkan *preload* dan perfusi jaringan. Kedua, cairan ini menyuplai tubuh dengan natrium laktat, yang berfungsi sebagai sumber energi bioenergetik.²⁵ Natrium laktat dapat dimetabolisme oleh tubuh

dalam kondisi iskemia, sehingga membantu mengurangi kematian sel akibat kekurangan oksigen. Secara umum, cairan tubuh terbagi menjadi cairan intraseluler dan ekstraseluler, di mana sekitar 67% dari total air tubuh berada dalam kompartemen intraseluler, sedangkan 33% sisanya berada dalam kompartemen ekstraseluler. Cairan ekstraseluler ini sendiri terbagi menjadi cairan interstisial, yang mencakup sekitar 75-80% dari total cairan ekstraseluler, dan cairan intravaskular (plasma darah) yang mencakup sekitar 20-25%. Pada dasarnya, osmolaritas di antara semua kompartemen cairan tubuh selalu berusaha mencapai keseimbangan, karena air dapat berpindah secara bebas di antara kompartemen-kompartemen tersebut. Sementara itu, tonisitas mengacu pada gradien osmotik antara dua cairan yang dipisahkan oleh membran semipermeabel. Tonisitas merupakan konsep relatif yang menggambarkan perbedaan antara cairan intraseluler dan ekstraseluler.⁴⁸ Ketika cairan isotonik seperti RL diberikan secara intravena (IV), cairan ini tidak berpindah ke dalam sel, tetapi tetap berada di dalam kompartemen ekstraseluler. Distribusi cairan ini terjadi sesuai dengan proporsi alami volume kompartemen ekstraseluler, yaitu sekitar 75-80% ke dalam cairan interstisial dan 20-25% ke dalam cairan intravaskular. Hal ini menjadikan RL efektif dalam meningkatkan volume plasma dan mendukung perfusi jaringan tanpa menyebabkan perpindahan cairan yang berlebihan ke dalam sel, sehingga sering digunakan dalam resusitasi cairan pada kondisi syok dan dehidrasi berat.^{20,45,47}

Pemberian cairan IV, termasuk RL, memerlukan pemantauan ketat untuk mencegah *overload* cairan, terutama pada pasien dengan gagal jantung kongestif, penyakit ginjal, atau sirosis hati. Dalam kondisi fisiologis normal, cairan kristaloid

seperti RL terdistribusi dalam rasio sekitar 3:1 antara cairan interstisial dan intravaskular, sehingga hanya sekitar 250 mL dari 1 L cairan yang tetap berada dalam intravaskular.²⁵ Pemberian cairan berlebihan dapat memperburuk edema perifer dan paru, sehingga pada pasien berisiko tinggi, pemberian cairan harus dilakukan dengan hati-hati. Selain itu, pemantauan elektrolit penting karena RL mengandung natrium dan kalium, di mana pemberian dalam jumlah besar dapat menurunkan kadar natrium plasma hingga hiponatremia. Pemantauan lokasi infus juga diperlukan untuk memastikan cairan masuk ke dalam vena dengan baik, serta menghindari komplikasi seperti infiltrasi, kemerahan, nyeri, atau pembengkakan, yang jika terjadi, infus harus segera dihentikan dan akses IV baru harus dipertimbangkan.^{20,45,47}

Penggunaan RL dalam syok hemoragik memiliki beberapa keuntungan, terutama sebagai cairan resusitasi yang isotonik, sehingga dapat meningkatkan volume intravaskular dan memperbaiki perfusi jaringan tanpa menyebabkan pergeseran cairan yang berlebihan ke dalam sel. Selain itu, RL mengandung laktat, yang berfungsi sebagai *buffer* metabolik untuk membantu mengoreksi asidosis metabolik, suatu kondisi umum pada syok hemoragik.²⁵ Namun, terdapat juga beberapa kerugian, seperti distribusi cairan yang sebagian besar masuk ke ruang interstisial, dengan hanya sekitar 25% yang tetap berada dalam intravaskular, sehingga memerlukan volume yang lebih besar untuk mencapai efek resusitasi yang optimal dibandingkan dengan koloid atau darah. Selain itu, RL mengandung kalium, yang pada pasien dengan gangguan ginjal atau disfungsi elektrolit dapat meningkatkan risiko hiperkalemia, serta memiliki kadar natrium yang lebih rendah

dari plasma, yang dalam jumlah besar dapat menyebabkan hiponatremia. Oleh karena itu, penggunaan RL harus disesuaikan dengan kondisi klinis pasien dan dipantau dengan ketat untuk mencegah komplikasi.^{20,25,47}

2.4.3 Kombinasi Ringer Laktat dengan HES 6%

Hydroxyethyl starch (HES) adalah cairan koloid yang umum digunakan pada syok hemoragik.⁴⁹ HES merupakan nama induk dari sekelompok polimer sintesis yang merupakan *plasma expander* yang paling sering digunakan dalam pengobatan manusia dan hewan. Penggunaan utama larutan HES adalah untuk meningkatkan volume intravaskular selama syok hipovolemik dan untuk meningkatkan tekanan osmotik koloid (*colloid osmotic pressure/COP*) intravaskular selama kondisi hipoalbuminemia. HES disintesis dari amilopektin, pati alami yang berasal dari jagung atau kentang, yang dihidroksilasi untuk mencegah degradasi cepat oleh α -amilase yang bersirkulasi. Produk HES pertama yang tersedia secara komersial di Amerika Serikat adalah HES 6% 450/7,5 (Hespan) pada tahun 1972. Sejak saat itu, generasi produk HES berikutnya telah dikembangkan yang berbeda dalam berat molekul rata-rata (*molecular weight/MW*), substitusi molar (*molar substitution/MS*), dan pola substitusi (rasio C2/C6). Derajat dan pola substitusi molekul hidroksi etil pada subunit glukosa pati menentukan profil farmakokinetik dan farmakodinamik berbagai produk HES. Saat ini, larutan HES tersedia secara komersial dalam bentuk sediaan *hetastarch*, *heksastarch*, *pentastarch*, atau *tetrastarch* (Tabel 2.3).⁵⁰

Tabel 2.3. Larutan HES yang umum digunakan.⁴²

HES	Konsent rasi	MW	MS	Rasio C2/C6	COP (mmHg)	Larutan bawaan
<i>Hetastarch</i>						
<i>Hespan</i>	6%	600	0,75	4-5:1	26	NaCl 0,9%
<i>Hextend</i>	6%	670	0,75	4:1	31	Elektrolit seimbang
<i>Hexastarch</i>						
<i>EloHES</i>	6%	200	0,62	9:1	25	
<i>Pentastarch</i>						
<i>Pentaspán</i>	10%	200	0,4-0,5	4-5:1	66	NaCl 0,9%
<i>HemoheS</i>	6%	200	0,4-0,5	4-5:1	30-35	NaCl 0,9%
<i>Rhoehes</i>	6%	70	0,5	3:1	30	NaCl 0,9%
<i>Tetrastarch</i>						
<i>Voluven</i>	10%	130	0,38-0,45	9:1	70-80	NaCl 0,9%
<i>VetStarch, Voluven</i>	6%	130	0,38-0,45	9:1	36	NaCl 0,9%
<i>Volulyte</i>	6%	130	0,38-0,45	9:1	36	Elektrolit seimbang

Keterangan: *HES*, hydroxyethyl starch; *MW*, weight-average molecular weight; *MS*, molar substitution; *COP*, colloid osmotic pressure

Larutan HES adalah larutan koloid sintesis yang terbuat dari polimer pati alami yang berasal dari pati jagung atau kentang yang mengalami proses hidroksietilasi. Selama hidroksietilasi, sebagian subunit glukosa digantikan oleh molekul pati hidroksietil. Penambahan molekul HES ke pati alami meningkatkan stabilitas larutan pati dengan meningkatkan ketahanan terhadap degradasi oleh amilase dan meningkatkan hidrofilia molekul, sehingga menciptakan gaya positif pada tekanan onkotik vaskular.^{51,52} Molekul HES diekskresikan terutama melalui ginjal (sekitar 70%), sementara sebagian kecil diambil oleh sistem retikuloendotelial. Molekul kecil (45–60 kDa) diekskresikan dengan cepat melalui urin, sedangkan molekul yang lebih besar harus terlebih dahulu dipecah oleh amilase menjadi ukuran yang dapat difiltrasi oleh glomerulus (< 60 kDa pada manusia). Larutan dengan berat molekul lebih rendah lebih mudah terdegradasi menjadi partikel kecil, yang tidak hanya meningkatkan ekskresi tetapi juga

berdampak positif pada tekanan onkotik. Kecepatan degradasi HES juga dipengaruhi oleh pola dan tingkat substitusi molekulnya. Substitusi pada C2 lebih sulit diakses oleh amilase dibandingkan C6, sehingga larutan dengan rasio C2/C6 lebih tinggi akan terdegradasi dan diekskresikan lebih lambat. Selain itu, larutan dengan berat molekul lebih tinggi dan tingkat substitusi lebih tinggi juga mengalami degradasi lebih lambat dibandingkan larutan dengan berat molekul lebih rendah dan substitusi lebih sedikit. Larutan HES terdahulu, seperti *hetastarch* (~450 kDa) dan *pentastarch* (~200 kDa), memiliki berat molekul yang jauh lebih tinggi dibandingkan larutan HES modern seperti *tetrastarch* (TES, ~130 kDa). Meskipun memiliki berat molekul lebih rendah, TES sering kali memiliki rasio C2/C6 lebih tinggi (6:1–9:1) dibandingkan *hetastarch* (4:1–5:1), tetapi tetap memiliki waktu paruh yang lebih pendek dan ekskresi yang lebih cepat dari plasma.⁵³

Efek samping HES terutama disebabkan oleh akumulasi molekul pati di luar ruang vaskular, yang dapat menyebabkan AKI dan peningkatan kebutuhan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*/RRT). HES meningkatkan tekanan onkotik glomerulus, mengganggu gradien tekanan dalam nefron, dan menurunkan keluaran urin.⁵³ Selain itu, akumulasi pati dalam nefron menyebabkan pembengkakan sel epitel tubulus proksimal (*osmotic nephrosis*). HES juga dikaitkan dengan gangguan koagulasi, meningkatkan risiko perdarahan dan kebutuhan transfusi akibat pengenceran faktor koagulasi serta penurunan kadar fibrinogen. Selain itu, molekul HES dapat masuk ke dalam gumpalan darah, membuatnya lebih lemah, serta mengganggu fungsi trombosit dengan menghambat glikoprotein dan mengikat *von Willebrand factor* (vWF) dan faktor VIII. Efek

samping lain yang sering ditemukan pada manusia adalah akumulasi di jaringan ekstra-renal, terutama kulit, yang dapat menyebabkan pruritus kronis hingga bertahun-tahun setelah pemberian.^{53,54}

HES 130/0,4 memiliki potensi dalam resusitasi cairan pada syok hemoragik, berbeda dari penggunaannya pada syok sepsis yang sering dikaitkan dengan peningkatan kebocoran kapiler akibat respon inflamasi dan aktivasi *vascular endothelial growth factors* (VEGFs).⁵⁵ Studi menunjukkan bahwa syok hemoragik tidak secara langsung meningkatkan VEGF, sehingga HES tidak menyebabkan kebocoran kapiler seperti pada sepsis. Selain itu, HES 130/0,4 dapat mempertahankan integritas mikrovaskular dan lapisan glikokaliks, yang berperan penting dalam mencegah kebocoran kapiler dan menjaga perfusi jaringan. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa resusitasi dengan HES lebih efektif dibandingkan kristaloid dalam menjaga hemodinamik, oksigenasi jaringan, dan mikrosirkulasi, serta mencegah pelepasan synd-1, yang merupakan indikator kerusakan glikokaliks. Meskipun temuan ini menjanjikan, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami hubungan antara glikokaliks, inflamasi, dan resusitasi cairan pada syok hemoragik. Secara keseluruhan, bukti terbaru menunjukkan bahwa strategi resusitasi cairan pada syok hemoragik harus dibedakan dari syok sepsis untuk hasil yang lebih optimal.^{53–55}

Studi terbaru oleh Hardiyanti *et al.* (2024) telah dilakukan untuk membandingkan efektivitas RL dan kombinasi RL/HES (130/0,4) dengan rasio 2:1 (RLH) dalam resusitasi pasien syok hemoragik dengan mengukur kadar synd-1 sebagai penanda degradasi glikokaliks endotel. Hasilnya menunjukkan bahwa

kadar synd-1 meningkat setelah syok hemoragik dan menurun setelah resusitasi pada kedua kelompok, terutama dalam 6 dan 24 jam pertama pada syok hemoragik kelas II serta 6 jam pada syok hemoragik kelas III, namun kembali meningkat pada 24 jam di syok hemoragik kelas III. Tidak ditemukan perbedaan signifikan antara RL dan RLH dalam memperbaiki kadar synd-1, tetapi RLH menunjukkan penurunan synd-1 yang lebih besar serta peningkatan yang lebih kecil dibandingkan RL, yang mengindikasikan bahwa resusitasi dengan RLH mungkin lebih baik dalam menjaga integritas glikokalis endotel dibandingkan RL.⁴⁷ Dalam hal ini, penggunaan kombinasi RL:HES 2:1 menjadi pedoman kami untuk penelitian ini.

2.4.4 Kombinasi Ringer Laktat dengan Gelofusine

Polimer gelatin merupakan produk degradasi dari hidrolisis kolagen dan digunakan sebagai larutan sintesis untuk memperluas volume plasma pada pasien hipovolemik. Versi terbaru menggunakan modifikasi gelatin, seperti gelatin tersuksinilasi dan gelatin dengan ikatan urea, yang memiliki kinerja lebih baik serta menghasilkan molekul yang lebih seragam dan stabil dalam tubuh.⁵⁶ Gelofusine adalah *plasma expander* bermuatan negatif yang terdiri dari 4% (wt/vol) polipeptida gelatin bovin tersuksinilasi, dengan massa molekul rata-rata 30.000 Da. Secara klinis, dosis dan kecepatan infusnya (biasanya 500 ml/30 menit) disesuaikan berdasarkan jumlah kehilangan darah dan pemulihan kondisi hemodinamik yang stabil.⁵⁷

Gelofusine belum disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat tetapi digunakan secara klinis di Eropa. Gelofusine memiliki konsentrasi 4% dan dikemas dalam kantong tipe *Viaflex* berukuran 500 dan 1.000

ml, dengan daya onkotik yang setara dengan albumin manusia dalam plasma.⁵⁸ Penggunaan gelatin bertujuan untuk mengatasi efek keseimbangan pada resusitasi pasien dengan volume rendah menggunakan larutan saline sederhana, di mana cairan yang diberikan secara IV dengan cepat berpindah dari ruang intravaskular ke ruang interstisial dan intraseluler. Hal ini justru mengurangi volume, tekanan, dan aliran intravaskular, yang bertentangan dengan tujuan utama pemberian cairan IV. Polimer gelatin yang cukup besar dan tidak dapat melewati membran kapiler menciptakan efek onkotik yang menahan air dalam ruang intravaskular, mencegah efek keseimbangan dan third spacing, mirip dengan polimer pati dan dekstran dalam larutan. Selain mempertahankan volume dalam ruang vaskular, larutan gelatin juga dapat menarik air dari ruang interstisial ke dalam kapiler, bergantung pada gradien konsentrasi awal, sehingga membantu meningkatkan volume vaskular.^{58,59}

Larutan gelofusine memiliki kemampuan ekspansi volume dan hemodilusi yang mirip dengan larutan HES 6% pada subjek normal maupun pasien yang menjalani operasi. Gelofusine mulai keluar ke ruang ekstrasvaskular sekitar satu jam setelah infus dan dapat menekan RAAS, yang menyebabkan ekskresi cepat garam dan air melalui ginjal. Meskipun gelofusine meningkatkan tekanan arteri rata-rata dan curah jantung, cairan ini tidak meningkatkan aliran darah mesenterika, tetapi justru menyebabkan hiperemia glomerulus ginjal yang berkontribusi pada filtrasi garam dan air serta albuminuria dalam tingkat tertentu.⁵⁸ Beberapa laporan mencatat reaksi anafilaksis sistemik yang signifikan tetapi jarang terjadi setelah pemberian gelatin, dengan frekuensi lebih tinggi dibandingkan albumin tetapi lebih

rendah dibandingkan dekstran. Produk berbasis gelatin juga dikaitkan dengan hiperkoagulabilitas yang signifikan, seperti yang ditunjukkan dalam uji tromboelastografi (TEG) pada pasien bedah ortopedi setelah infus 1 L Gelofusine, yang menunjukkan peningkatan aktivasi koagulasi tanpa perubahan ukuran atau kekuatan bekuan darah. Secara keseluruhan, meskipun gelatin sebagai kristaloid ekspander volume dapat meningkatkan volume plasma dan sementara memulihkan curah jantung pada pasien hipovolemik, tidak ada keunggulan yang jelas dibandingkan saline. Selain itu, efek samping signifikan seperti gangguan koagulasi, reaksi anafilaksis, serta dampak pada fungsi ginjal dan hormonal dapat meniadakan manfaat kecil dari ekspansi volume yang lebih cepat.^{58,60}

Studi meta-analisis oleh Wu *et al.* (2019) menunjukkan bahwa penggunaan cairan resusitasi berbasis koloid, termasuk HES dan gelofusine, secara signifikan lebih efektif dalam mengurangi akumulasi asam laktat dibandingkan dengan cairan kristaloid seperti RL, saline hipertonik, atau NaCl 0,9% ($p < 0,05$). Asam laktat merupakan indikator hipoksia jaringan dan metabolisme anaerob yang meningkat pada syok hemoragik, sehingga penurunan akumulasi asam laktat menunjukkan efektivitas resusitasi dalam memperbaiki perfusi jaringan. Sebaliknya, penggunaan larutan RL, saline hipertonik, dan NaCl 0,9% seimbang justru berkontribusi pada peningkatan kadar asam laktat seiring dengan peningkatan konsentrasi atau durasi pemberian cairan. Oleh karena itu, studi ini menyimpulkan bahwa larutan koloid seperti gelofusine lebih unggul dalam menangani akumulasi asam laktat setelah syok hemoragik dibandingkan cairan kristaloid, dan penggunaan saline hipertonik serta saline normal tidak direkomendasikan sebagai pilihan utama dalam terapi

syok hemoragik.⁴⁴ Efektivitas gelofusine juga telah ditunjukkan dalam penurunan *uptake* ⁶⁸Ga-NOTA-exendin-4 ginjal, anti-agregasi trombosit, dan anti-trombosis.^{21,60} Akan tetapi, studi mengenai penggunaannya dengan kombinasi RL pada syok hemoragik tidak ditemukan. Oleh karena itu, kami mengasumsikan bahwa penggunaan kombinasi RL:gelofusine 2:1 merupakan pilihan yang optimal untuk mengoptimalkan efek volume ekspansi dengan tetap menjaga keseimbangan elektrolit dan mengurangi risiko efek samping dari koloid seperti koagulopati atau reaksi anafilaksis.

2.5 Resusitasi Tingkat Lanjut pada Syok Hemoragik

Resusitasi tingkat lanjut merupakan tindakan resusitasi lanjutan yang mencakup pendekatan lebih kompleks dalam menangani kegagalan sirkulasi, pernapasan, dan metabolik yang mengancam jiwa. Tindakan tersebut biasanya diterapkan pada kondisi kritis seperti henti jantung, syok, gagal napas, dan gangguan perfusi jaringan, dengan menekankan keseimbangan antara mikrosirkulasi dan makrosirkulasi.^{61,62} Komponen utama resusitasi tingkat lanjut meliputi manajemen jalan napas dan ventilasi, seperti penggunaan intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanis untuk menjaga oksigenasi yang adekuat. Dukungan sirkulasi diberikan melalui pemberian cairan resusitasi yang disesuaikan dengan status hemodinamik, serta penggunaan vasopressor dan inotropik seperti norepinefrin atau dobutamin untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi jaringan. Selain itu, optimalisasi mikrosirkulasi dan oksigenasi jaringan sangat penting untuk memastikan suplai oksigen yang cukup ke organ vital.³⁵

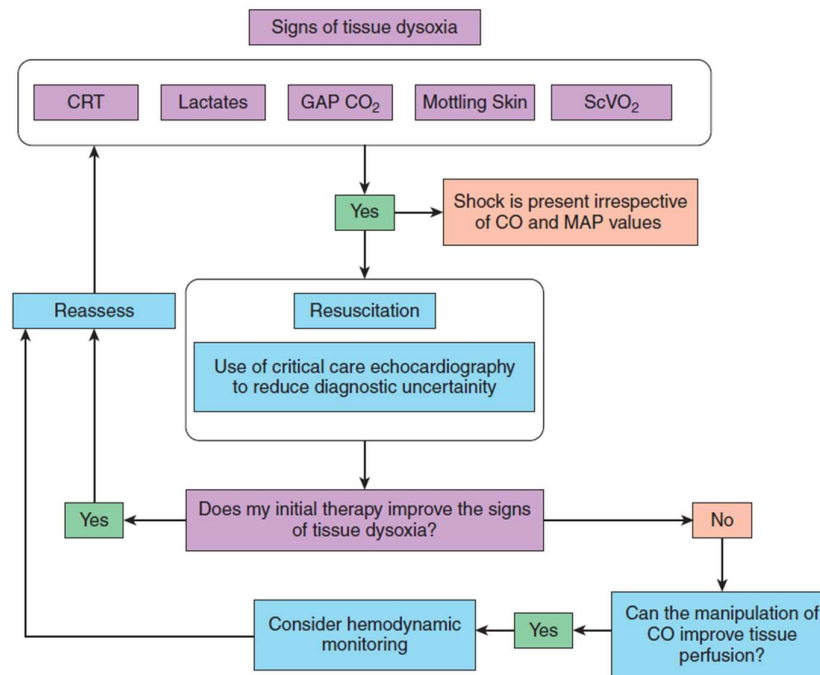
Pemantauan klirens laktat, perfusi perifer, dan tekanan darah rata-rata (MAP) membantu menilai efektivitas resusitasi. Pendekatan farmakologis, seperti pemberian epinefrin pada henti jantung atau kortikosteroid untuk syok refrakter, juga berperan dalam mendukung stabilitas hemodinamik. Pendekatan metabolik dan suportif, seperti koreksi gangguan elektrolit, kontrol suhu tubuh pasca-henti jantung, dan pemberian nutrisi yang adekuat, turut berkontribusi dalam keberhasilan resusitasi. Dengan strategi yang lebih terarah dan pemantauan yang ketat, resusitasi tingkat lanjut bertujuan tidak hanya untuk mengembalikan sirkulasi tetapi juga mencegah disfungsi organ yang lebih luas.^{35,61}

Pada syok hemoragik, resusitasi mengikuti prinsip “*damage control resuscitation*”, yang umumnya diterapkan pada kehilangan darah masif (misalnya, infus 4 unit eritrosit dalam satu jam), namun tetap bermanfaat untuk seluruh kasus perdarahan yang mengancam jiwa. Prinsip dasar dari *damage control resuscitation* mencakup pengendalian sumber perdarahan secara tepat waktu, hipotensi permisif, pembatasan infus cairan kristaloid, serta resusitasi menggunakan darah utuh atau terapi komponen yang setara.^{35,62,63} Strategi hipotensi permisif bertujuan untuk membatasi resusitasi cairan guna mempertahankan tekanan darah lebih rendah dari normal (tekanan darah sistolik 80–90 mmHg atau MAP 50 mmHg) hingga perdarahan terkendali, guna mengurangi kebutuhan transfusi dan risiko koagulopati dilusional, dengan pemantauan ketat terhadap perfusi organ dan kadar laktat untuk mencegah hipoperfusi jaringan. Elemen utama dalam resusitasi hemostatik adalah transfusi eritrosit, plasma, dan trombosit dalam proporsi yang menyerupai darah utuh, dengan strategi 1:1:1, yaitu satu unit *fresh frozen plasma* (FFP) untuk setiap

unit *packed* RBC (PRBC), serta satu paket trombosit untuk setiap 5 unit PRBC dan FFP. Pendekatan ini tidak hanya menggantikan faktor koagulasi secara optimal, tetapi juga mengurangi risiko koagulopati dilusional akibat infus cairan kristaloid, dengan seluruh infus harus dipanaskan hingga suhu tubuh untuk mencegah hipotermia.^{62,63}

Parameter makrosirkulasi dalam resusitasi berfokus pada *oxygen delivery* (DO_2), aliran darah, dan tekanan perfusi untuk memastikan perfusi jaringan yang adekuat. Saturasi vena sentral (ScvO_2) > 70% digunakan untuk menilai kecukupan DO_2 terhadap konsumsi oksigen, sementara $\text{P(v-a)CO}_2 < 6$ mmHg menjadi indikator kecukupan aliran darah untuk perfusi jaringan, dengan $\text{MAP} > 65$ mmHg sebagai target perfusi. Evaluasi curah jantung dan tekanan vena sentral (CVP) dapat memberikan gambaran fungsi kardiovaskular dan aliran balik vena, serta menjadi dasar dalam pengambilan keputusan terkait pengeluaran cairan.⁶¹ Parameter mikrosirkulasi, seperti *capillary refill time* (CRT), indeks perfusi perifer (PI), saturasi oksigen jaringan, dan parameter mikrovaskular sublingual, merupakan indikator sensitif terhadap hipoksia jaringan, dengan nilai kritis yang berbeda dari populasi sehat, misalnya $\text{CRT} > 5$ detik atau $\text{PI} < 0.6$ pada pasien kritis. Dalam fase kritis, gangguan perfusi perifer masih dapat diterima sebagai mekanisme proteksi, sementara normalisasi perfusi secara berlebihan dapat mengindikasikan resusitasi cairan yang berlebihan.^{61,63} Ilustrasi skematik untuk pendekatan terintegrasi terhadap syok sirkulasi secara umum ditunjukkan pada Gambar 2.2.⁶¹ Keseimbangan makrosirkulasi (tekanan perfusi dan aliran darah) dan mikrosirkulasi (oksigenasi jaringan dan perfusi kapiler) dalam resusitasi tingkat

lanjut pada syok hemoragik sangat krusial untuk memastikan pemulihan perfusi organ yang adekuat tanpa mencetuskan resusitasi berlebihan atau hipoperfusi jaringan yang berkelanjutan.⁶¹⁻⁶³



Gambar 2.2. Ilustrasi skematik untuk pendekatan terintegrasi terhadap syok sirkulatorik.⁶¹

CRT merupakan parameter klinis sederhana, murah, dan dapat diulang untuk menilai perfusi perifer, dengan metode standar menekan ujung jari hingga terbentuk crescent putih selama 15 detik. Studi menunjukkan bahwa $CRT \leq 4$ detik setelah 6 jam resusitasi berhubungan dengan keberhasilan resusitasi dan normalisasi laktat, serta memiliki korelasi kuat dengan mortalitas dalam kasus hipotensi dan syok sepsis.⁶¹ Serum laktat merupakan penanda metabolik objektif dalam panduan resusitasi cairan, di mana normalisasi kadar laktat mengindikasikan keberhasilan resusitasi, sementara hiperlaktatemia berat (>10 mmol/L) yang

persisten lebih dari 24 jam berkorelasi dengan mortalitas tinggi hingga 95% pada pasien sepsis berat atau syok septik.^{61,64-67} Perbedaan tegangan CO₂ vena-arteri (PCO₂ *gap*) dan saturasi oksigen vena sentral (ScvO₂) memberikan informasi klinis tambahan yang relevan. Berdasarkan persamaan *Fick* yang dimodifikasi, PCO₂ *gap* berhubungan secara linear dengan produksi CO₂ dan berbanding terbalik dengan curah jantung (CO). Dalam kondisi normal, PCO₂ *gap* berkisar antara 2-6 mmHg dan lebih tepat digunakan sebagai penanda kecukupan aliran darah dalam membersihkan CO₂ yang dihasilkan jaringan, daripada sekadar indikator defisit oksigenasi jaringan.⁶¹

PCO₂ *gap* merupakan indikator tidak langsung dari pembuangan CO₂ dari jaringan, yang mencerminkan perfusi jaringan. Peningkatan PCO₂ *gap* > 6 mmHg (> 0,8 kPa) mengindikasikan hipoperfusi jaringan. Berbeda dengan ScvO₂, PCO₂ *gap* hanya bergantung pada perfusi jaringan dan tidak memberikan informasi mengenai oksigenasi sistemik. Pemeriksaan ini mudah diperoleh dan direkomendasikan untuk dipantau pada semua pasien dengan syok, terutama syok dengan *low-flow state* seperti syok hipovolemik, kardiogenik, dan obstruktif. Selain itu, PCO₂ *gap* juga berguna dalam mendeteksi *low-flow state* pada syok septik, terutama pada kasus lanjut. Asidosis metabolik dapat meningkatkan PCO₂ *gap* akibat peningkatan produksi CO₂ non-metabolik, yang dapat disalahartikan sebagai tanda hipoperfusi jaringan. Oleh karena itu, jika terdapat asidosis metabolik, hanya nilai PCO₂ *gap* yang normal yang memiliki relevansi klinis.⁶¹

Mikrosirkulasi dipengaruhi oleh faktor hemodinamik, vaskular, seluler, dan inflamasi. Gangguan CO, MAP, dan CVP dapat menghambat perfusi kapiler.^{61,62}

Disfungsi endotel, vasodilatasi atau vasokonstriksi abnormal, serta mikrotrombosis dapat memperburuk aliran darah mikrovaskular. Selain itu, hipoksia jaringan, asidosis metabolik, dan peningkatan PCO_2 gap mengganggu keseimbangan metabolik, sedangkan sitokin proinflamasi dan produksi NO berlebihan dalam kondisi seperti sepsis dapat menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat. Ketidakseimbangan faktor-faktor ini dapat memicu inkoherensi resusitasi, di mana perbaikan parameter makrosirkulasi tidak diikuti oleh optimalisasi perfusi jaringan, sehingga pemantauan mikrosirkulasi menjadi krusial dalam resusitasi syok hemoragik untuk mencegah hipoksia jaringan dan kegagalan organ.^{13,34,35,39}

2.6 Parameter Evaluasi Resusitasi

Evaluasi mikrosirkulasi pada syok hemoragik sangat penting untuk menilai derajat hipoperfusi jaringan dan respons terhadap terapi resusitasi.^{14,15} Beberapa parameter yang dapat digunakan dalam evaluasi ini antara lain kadar laktat, PCO_2 gap, dan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL).²⁰⁻²² Kadar laktat merupakan indikator metabolisme anaerob yang meningkat akibat perfusi jaringan yang tidak adekuat, sehingga mencerminkan keparahan syok hemoragik.²⁰ Sementara itu, NGAL adalah biomarker AKI yang dapat meningkat pada kondisi hipovolemia dan hipoperfusi akibat syok hemoragik, memberikan gambaran dini terhadap risiko disfungsi organ.²² Dengan mengevaluasi ketiga parameter ini, pemantauan mikrosirkulasi dapat dilakukan secara lebih komprehensif untuk mengoptimalkan terapi resusitasi dan mencegah komplikasi lebih lanjut.²⁰⁻²²

2.6.1 Kadar Laktat

Pengembangan metode pengukuran laktat berbasis elektroda yang lebih baik memungkinkan penilaian langsung dan cepat, sehingga memulai era pengukuran laktat rutin pada tahun 1980-an.⁶⁸ Pengukuran laktat merupakan indikator penting dalam syok hemoragik, di mana kadar laktat > 4 mmol/L menandakan hipoperfusi jaringan yang signifikan. Perubahan kadar laktat selama resusitasi lebih bernilai dibandingkan nilai absolutnya, karena kegagalan normalisasi dalam 24 jam mengindikasikan resusitasi yang tidak adekuat atau cedera jaringan yang berkelanjutan.^{33,69} Meskipun demikian, terdapat beberapa faktor pengganggu yang dapat menyebabkan hiperlaktatemia tanpa adanya kekurangan oksigen, seperti peradangan, stimulasi simpatis, obat-obatan seperti metformin, gagal hati, dan laktat eksogen. Selain itu, normalisasi laktat bergantung pada pembersihannya dan dapat tertunda meskipun telah dilakukan tindakan resusitasi yang efektif.⁶⁷

Laktat merupakan hasil metabolisme anaerob yang diproduksi ketika ketersediaan oksigen tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan oksigen di tingkat sel.^{20,70} Sebagai konsekuensi dari perdarahan, berkurangnya volume sirkulasi dan penurunan konsentrasi hemoglobin menghambat kemampuan tubuh dalam mengangkut oksigen ke jaringan vital. Saat ketersediaan oksigen menurun, tubuh berusaha mempertahankan fungsi organ melalui mekanisme kompensasi seperti takikardia, vasokonstriksi, dan takipnea. Namun, jika mekanisme kompensasi ini gagal dalam menyuplai oksigen yang cukup, jalur metabolisme alternatif akan diaktifkan, yang menghasilkan produksi laktat.⁶⁶ Korelasi antara kadar laktat dengan syok dan kegagalan organ telah dikenal dengan baik, serta eliminasi laktat telah

banyak diteliti sebagai indikator keberhasilan resusitasi dan perbaikan luaran pasien. Pembersihan laktat terbukti menjadi alat yang berguna dalam membimbing resusitasi trauma. Namun, laktat merupakan penanda global dari penurunan perfusi yang tidak akan meningkat kecuali terjadi ketidakseimbangan antara produksinya dan eliminasi. Studi menunjukkan bahwa kadar laktat serum tidak mengalami perubahan hingga syok berkembang dan terjadi kehilangan volume darah yang signifikan (hingga 1000 mL). Selain itu, laktat tetap menjadi nilai laboratorium statis yang harus diambil dan diproses sebelum dapat dievaluasi, sehingga interpretasinya dapat terbatas oleh dinamika syok dan proses resusitasi.^{64–67}

Studi oleh Soller *et al.* (2015) telah mendemonstrasikan bahwa kadar laktat yang tinggi sebelum masuk Rumah Sakit cukup prediktif dalam mortalitas di dalam RS. Analisis data dari model hewan (babi) dengan syok hemoragik dan resusitasi volume terbatas menunjukkan bahwa pH otot (pHm) non-invasif dan pembersihan ion H⁺ memiliki nilai prediktif yang setara dengan laktat dalam memprediksi kelangsungan hidup setelah cedera.⁷¹ Studi oleh Johnson *et al.* (2017) menunjukkan bahwa kadar laktat memiliki kapasitas prediktif yang setara dengan *Compensatory Reserve Index* (CRI) dalam mengidentifikasi status perfusi awal yang terkait dengan perdarahan serta respons terhadap resusitasi. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam kemampuan keduanya dalam memprediksi perdarahan ($p = 0,8015$). Namun, terdapat perbedaan dalam ketersediaan hasil, di mana nilai laktat memerlukan waktu rata-rata 44 menit untuk tersedia dalam rekam medis elektronik, sementara CRI dapat diperoleh secara instan.⁶⁶

Studi lainnya oleh Sohn *et al.* (2018) menunjukkan bahwa konsentrasi laktat

secara independen berkorelasi dengan kebutuhan transfusi masif pada pasien dengan perdarahan postpartum primer. Peningkatan laktat > 4 mmol/L memiliki spesifisitas 86,1% dan nilai prediktif positif (NPP) 67,8% dalam menentukan kebutuhan transfusi masif. Ketika laktat dikombinasikan dengan *shock index* $> 1,0$, spesifisitas meningkat menjadi 95,5% dan NPP menjadi 82,4%, menunjukkan bahwa kombinasi kedua parameter ini memberikan akurasi yang lebih tinggi dalam memprediksi kebutuhan transfusi masif.⁷² Tinjauan sistematis oleh Khodashahi *et al.* (2020) menunjukkan bahwa kadar laktat yang tinggi dan luas pada *area under curve* (AUC) dari pengukuran laktat serial berhubungan dengan mortalitas pada pasien dengan syok septik. *Lactate area score* (LAS) diperkenalkan sebagai konsep baru yang menggambarkan akumulasi dan durasi hiperlaktatemia, yang dapat digunakan sebagai penanda prognosis untuk memprediksi risiko kematian dalam 28 hari. Meskipun nilai LAS yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan angka mortalitas, metode ini memiliki kelemahan dalam merefleksikan tren perubahan kadar laktat dari waktu ke waktu.⁷³

2.6.2 PCO₂ Gap

Selama kondisi pengurangan CO, terjadi perubahan yang berlawanan terhadap kandungan vena O₂ dan CO₂. Kondisi aliran hipoperfusi ditandai dengan saturasi O₂ vena yang rendah dan PCO₂ vena yang tinggi. Pada kondisi CO yang rendah, hiperkarbia jaringan dan vena merupakan konsekuensi dari berkurangnya klirens CO₂. Berbagai studi eksperimental dan klinis menemukan bahwa Pv-aCO₂ meningkat pada kondisi CO yang rendah seperti seperti syok hemoragik dan gagal jantung.^{74,75} Pada syok hemoragik, Pv-aCO₂ dapat diprediksi dan mencerminkan

perubahan CO.

Pada studi eksperimental terhadap pasien dengan syok septik endotoksemik, Pv-aCO₂ juga menggambarkan perubahan CO.⁷⁶⁻⁷⁷ Pada berbagai penelitian yang berbeda, kekuatan korelasi antara Pv-aCO₂ dan CO cukup bervariasi. Sebuah penelitian observasional pada pasien sepsis menemukan korelasi yang lemah namun signifikan antara Pv-aCO₂ dan CO ($R^2 = 0,07$, $p < 0,0001$).⁷⁸

Pcv-aCO₂ dan Pmv-aCO₂ sangat bergantung pada CO dalam kondisi fisiologis dan dalam kondisi syok, termasuk syok septik. Namun demikian, kemampuan variabel-variabel ini untuk menggambarkan CO dipengaruhi oleh banyak faktor:

- (1) Efek Haldane: Ketika saturasi oksigen vena meningkat sebagai akibat dari peningkatan aliran darah, perubahan tekanan parsial CO₂ darah vena dan kandungannya mungkin berbeda satu sama lain karena efek Haldane.⁷⁹ Pada hiperoksia, efek Haldane juga menentukan peningkatan Pmv-aCO₂, bahkan tanpa adanya perubahan hemodinamik sistemik dan mikrovaskuler.⁸⁰
- (2) Asidosis metabolik: Pergeseran ke kanan pada kurva disosiasi HbCO₂ menghasilkan peningkatan PCO₂ yang lebih besar pada vena dibandingkan pada sisi arteri.⁸¹ Oleh karena itu, asidosis metabolik dapat secara signifikan meningkatkan Pv-aCO₂ terlepas dari perubahan aliran darah.
- (3) Hemodilusi: Anemia juga memengaruhi kemampuan mengangkut CO₂. Hemodilusi dikaitkan dengan perubahan yang berlawanan pada

Cv-aCO₂ dan Pv-aCO₂ (Cv-aCO₂ menurun dan Pv-aCO₂ meningkat).⁸²

- (4) Perubahan akut pada ventilasi: Pmv-aCO₂ meningkat dengan hiperventilasi dan menurun dengan hipoventilasi.^{83,84}
- (5) Perubahan suhu: Perubahan suhu tubuh menginduksi modifikasi paralel dalam metabolisme oksidatif dan VCO₂.⁸⁵
- (6) Perbedaan sampel vena sentral dan *mixed vein*: Terdapat batas persetujuan 95% yang luas antara perhitungan Pv-aCO₂ dengan menggunakan darah vena sentral atau campuran.⁸⁶ Dengan demikian, Pcv-aCO₂ mungkin tidak mencerminkan CO sebaik Pmv-aCO₂.

2.6.4 *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) merupakan protein yang disekresikan oleh neutrofil yang diaktifkan. Meskipun neutrofil merupakan sumber utama NGAL, ekspresinya juga ditemukan di berbagai jaringan manusia, seperti sel tubulus di ginjal, jantung, paru-paru, hati, lambung, usus besar, sel epitel, makrofag, sel dendritik, dan adiposit. NGAL juga dikenal sebagai *lipocalin-2* dan termasuk dalam keluarga protein *lipocalin*. Strukturnya sering digambarkan sebagai bentuk laras tiga dimensi.^{87,88} NGAL memiliki situs pengikatan ligan yang disebut *calyx*, yang memungkinkan reseptor menempel pada permukaan membran dan membentuk molekul yang lebih besar. Kemotaktan neutrofil, khususnya tripeptida N-formilasi, bersama dengan leukotrien B₄ dan *platelet-activating factor*,

merupakan kelompok utama ligan yang berikatan dengan situs pengikatan NGAL. Terdapat tiga bentuk NGAL: monomer 25 kDa yang dilepaskan oleh tubulus ginjal, homodimer 45 kDa yang disekresikan oleh neutrofil dalam respons inflamasi, dan kompleks 135 kDa yang terdiri dari NGAL dengan *matrix metalloproteinase* (MMP-9). Keterikatan NGAL dengan MMP-9 meningkatkan aktivitas MMP-9 dan melindunginya dari degradasi. Hal ini mengakibatkan peningkatan proteolisis serta pelarutan kolagen, yang berkontribusi terhadap fibrosis.⁸⁹

Pada konteks syok hemoragik, NGAL berperan dalam respon inflamasi dan cedera jaringan. Hipoperfusi jaringan pada syok hemoragik menyebabkan hipoksia dan kerusakan sel, sehingga memicu pelepasan mediator inflamasi, termasuk NGAL. Protein ini juga berperan dalam modulasi respons imun dengan mengaktivasi neutrofil dan meningkatkan pelepasan sitokin pro-inflamasi. Hal ini dapat memperburuk disfungsi organ akibat peradangan sistemik yang berlebihan.^{22,90} Selain itu, interaksi NGAL dengan MMP-9 dapat meningkatkan permeabilitas vaskular dan memperburuk kebocoran kapiler, yang merupakan karakteristik dari kondisi syok hemoragik.⁸⁹ Hal ini dapat berkontribusi terhadap perkembangan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) pada pasien dengan syok berat. NGAL juga digunakan sebagai biomarker AKI, yang sering terjadi pada pasien dengan syok hemoragik akibat hipoperfusi ginjal. Peningkatan kadar NGAL dalam urin dan serum dapat menjadi indikator awal terjadinya AKI sebelum terjadi penurunan fungsi ginjal yang lebih berat.^{22,89,91}

Studi oleh Khawaja *et al.* (2019) telah menunjukkan bahwa *plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (pNGAL) dapat menjadi prediktor dini

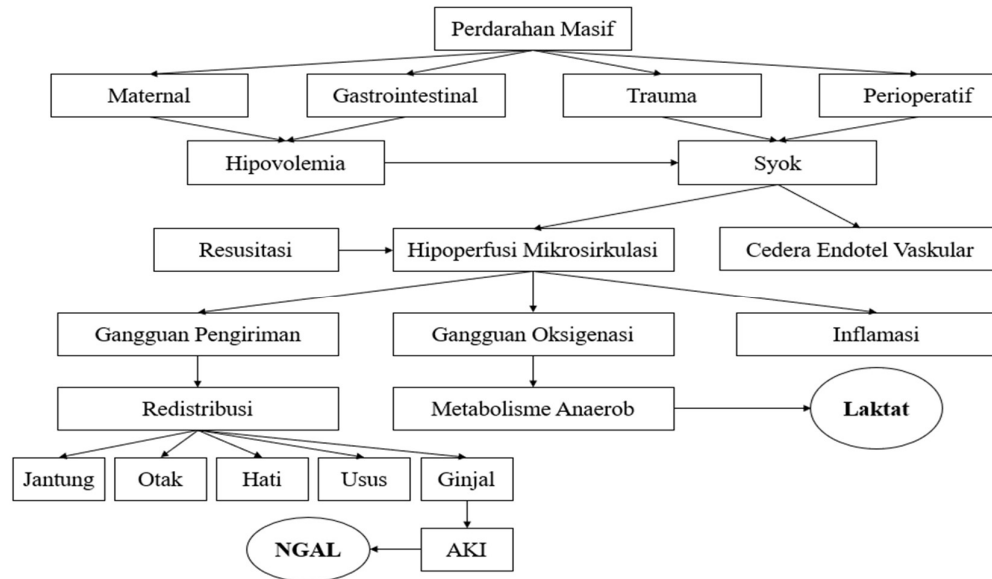
untuk AKI pada pasien dewasa sakit kritis (sepsis) di ICU. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara pasien dengan dan tanpa AKI dalam hal jenis kelamin ($p < 0,05$) dan kadar pNGAL ($p < 0,001$), tetapi tidak ada perbedaan signifikan berdasarkan usia. Selain itu, terdapat korelasi positif antara kadar pNGAL dan lama perawatan di ICU ($r = 0,98$). Pasien yang tidak bertahan hidup memiliki kadar median pNGAL lebih tinggi (170 ng/mL) dibandingkan pasien yang selamat (123 ng/mL). Kesimpulan dari studi ini adalah bahwa pNGAL dapat mendeteksi AKI hingga 48 jam lebih awal dibandingkan diagnosis klinis berdasarkan kriteria RIFLE. Deteksi dini AKI memungkinkan intervensi lebih cepat, yang berpotensi meningkatkan luaran klinis pasien ICU dengan risiko tinggi AKI.⁹²

Studi terbaru oleh Voth *et al.* (2023) menunjukkan bahwa kadar NGAL berkorelasi signifikan dengan parameter klinis syok hemoragik. Di IGD, rerata kadar NGAL pada kelompok dengan syok hemoragik akibat cedera abdomen (*HS Abd*) lebih tinggi (115,9 ng/mL) dibandingkan dengan kelompok tanpa cedera abdomen (*noAbd*, 58,5 ng/mL, $p < 0,001$) dan kelompok dengan cedera abdomen tanpa syok hemoragik (*Abd*, 70,5 ng/mL, $p < 0,05$). Selain itu, kelompok *Abd* juga menunjukkan kadar NGAL yang lebih tinggi dibandingkan kelompok *noAbd* ($p = 0,019$). Kadar NGAL yang lebih tinggi ini mencerminkan adanya aktivasi sistem inflamasi dan cedera jaringan akibat hipoksia yang terjadi selama syok hemoragik. Oleh karena itu, NGAL dapat menjadi biomarker potensial dalam mendeteksi dan menilai tingkat keparahan syok hemoragik.⁹³

BAB III

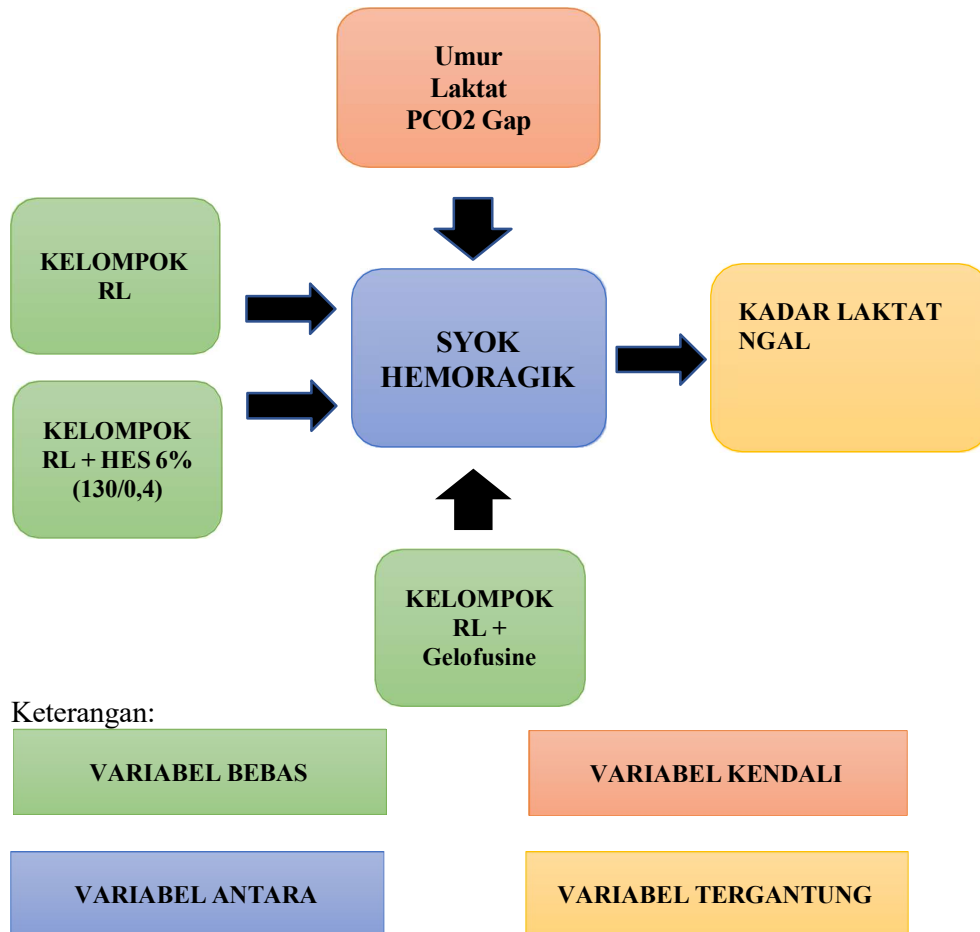
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis Penelitian

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

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah penelitian eksperimental tersamar tunggal yang membandingkan antara efek resusitasi cairan RL, RL kombinasi HES 6% (130/0,4) dengan perbandingan 2:1, dan RL kombinasi gelofusine dengan perbandingan 2:1 terhadap kadar laktat, dan NGAL pada pasien yang mengalami syok hemoragik.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di ICU RS Wahidin Sudirohusodo Makassar serta Laboratorium HUMRC RS Universitas Hasanuddin Makassar.

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2025 sampai dengan sampel terpenuhi.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah pasien dengan syok hemoragik yang dirawat di ICU RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

4.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini adalah pasien dengan syok hemoragik yang dirawat di ICU yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan setuju ikut serta dalam

penelitian ini.

4.4 Perkiraan Besar Sampel

Sesuai dengan jenisnya, penelitian ini termasuk dalam kelompok analitik dengan skala pengukuran numerik antara dua kelompok tidak berpasangan, maka besar sampel dalam penelitian ini dihitung berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n1=n2=n3=2 \left[\frac{(Z\alpha+Z\beta)S}{(x1-x2)} \right]^2$$

$$n1=n2=n3=2 \left[\frac{(1,96+1,28)8,5}{(10)} \right]^2$$

$$n1=n2=n3=2 \frac{(758,45)}{100}$$

$$n1=n2=n3=15,2 = 15 \text{ (jumlah tiap kelompok)}$$

Keterangan :

$Z\alpha$: kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5% hipotesa 1 arah, maka $Z\alpha = 1,960$

$Z\beta$: kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 10%, maka $Z\beta : 1,282$

S : simpang baku : 8,5

$(X1-X2)$: selisih minimal yang dianggap bermakna dari NGAL adalah 10% dan 10 ng/ml

4.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out

4.5.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien dengan perdarahan mayor yang menyebabkan syok hemoragik
2. Laktat > 2 mmol
3. PCO_2 gap > 6
4. Usia 18 - 65 tahun

5. Setuju ikut serta dalam penelitian

4.5.2 Kriteria Eksklusi

1. Terdapat kontraindikasi terhadap cairan yang diberikan.
2. Pasien dengan riwayat gagal ginjal , gagal jantung, penyakit jantung bawaan, kelainan hematologi.

4.5.3 Kriteria *Drop-Out*

1. Pasien meninggal sebelum pengambilan sampel terakhir selesai.

4.6 Persetujuan Etik Penelitian

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta rekomendasi persetujuan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan, pasien dan keluarga pasien berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

4.7 Metode Kerja

4.7.1 Alokasi Subyek

Subyek penelitian terdiri dari:

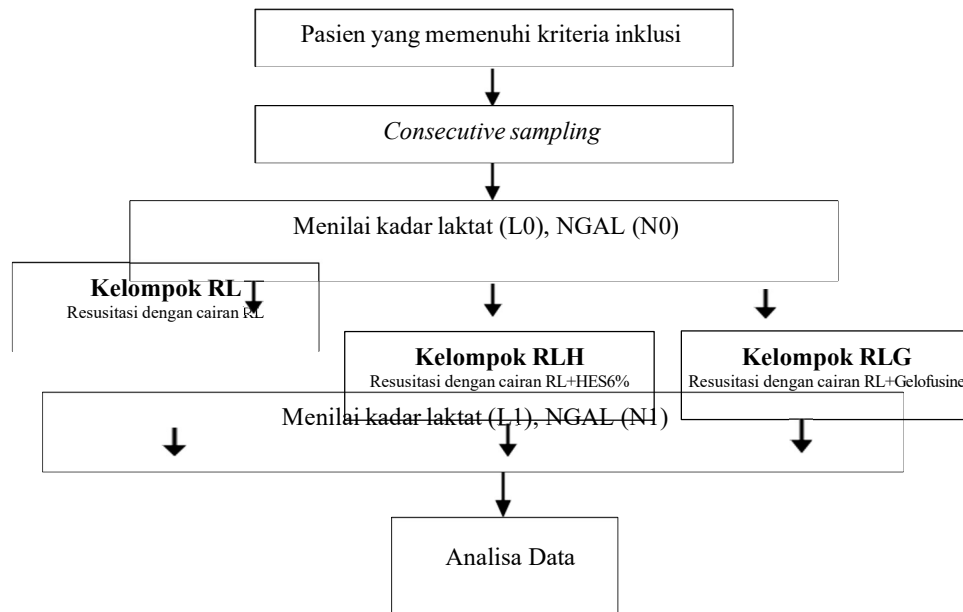
1. Kelompok perlakuan yang diberikan resusitasi dengan cairan Ringer Laktat (RL).
2. Kelompok perlakuan yang diberikan resusitasi dengan kombinasi cairan Ringer Laktat dan HES 6% (130/0,4) 2:1 (RLH).
3. Kelompok perlakuan yang diberikan resusitasi dengan kombinasi cairan

Ringer Laktat dan gelofusine 2:1 (RLG).

4.7.2 Cara Penelitian

1. Penderita yang mengalami syok hemoragik dengan kadar laktat > 2 mmol dan atau PCO₂ gap > 6 .
2. Dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar laktat (L0), dan NGAL (N0) di ruang ICU (T0).
3. Kelompok RL diresusitasi dengan cairan Ringer Laktat, kelompok RLH diresusitasi dengan cairan kombinasi Ringer Laktat dan HES 6% (130/0,4) dengan perbandingan 2:1, dan kelompok RLG diresusitasi dengan cairan kombinasi Ringer Laktat dan gelofusine dengan perbandingan 2:1 sesuai jumlah perdarahan.
4. Dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar laktat (L1), dan NGAL (N1) 12 jam setelah intervensi/ resusitasi (T1)

4.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

4.9 Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel

4.9.1 Identifikasi variabel

1. Kelompok yang diresusitasi dengan cairan Ringer Laktat
2. Kelompok yang diresusitasi dengan cairan kombinasi Ringer Laktat dan HES 6% (130/0,4) 2:1
3. Kelompok yang diresusitasi dengan cairan kombinasi Ringer Laktat dan gelofusine 2:1
4. Syok hemoragik

5. Umur
6. Kadar laktat > 2 mmol
7. PCO₂ Gap > 6 mmHg
8. Kadar NGAL

4.9.2 Klasifikasi variabel

1. **Variabel bebas**

Kelompok RL (resusitasi dengan cairan Ringer Laktat), RLH (resusitasi dengan kombinasi cairan RL + HES 6% 2:1), dan RLG (resusitasi dengan kombinasi cairan RL + gelofusine)

2. **Variabel tergantung**

Kadar laktat, PCO₂ gap, dan NGAL

3. **Variabel kendali**

Umur, Laktat. PCO₂ gap

4. **Variabel antara Syok hemoragik**

4.9.3 Definisi Operasional

1. **Kelompok RL**

Kelompok pasien yang mengalami syok hemoragik saat pembedahan dan diresusitasi dengan cairan RL.

2. **Kelompok RLH**

Kelompok pasien yang mengalami syok hemoragik saat pembedahan dan diresusitasi dengan cairan kombinasi RL + HES 6% (130/0,4) dengan

perbandingan 2:1.

3. Kelompok RLG

Kelompok pasien yang mengalami syok hemoragik saat pembedahan dan diresusitasi dengan cairan kombinasi RL + gelofusine dengan perbandingan 2:1.

4. Resusitasi cairan lanjut

Pemberian cairan secara agresif dan terkontrol pada pasien yang mengalami hipovolemia berat atau syok yang tidak cukup teratasi dengan resusitasi cairan awal.

5. Efek resusitasi

Adalah efektivitas cairan resusitasi dalam mengatasi syok yang ditandai dengan perbaikan perubahan kadar laktat

6. Syok Hemoragik

Syok hemoragik dengan kriteria laktat $> 2\text{mmol}$ dan atau $\text{PCO}_2 \text{ gap} > 6 \text{ mmHg}$.

7. Kadar laktat

Konsentrasi laktat dalam darah yang diukur dengan menggunakan sampel darah arteri dan diperiksa dengan menggunakan mesin Analisa gas darah (AGD). Nilai normal laktat $< 2 \text{ mmol/L}$

8. Kadar NGAL

Konsentrasi NGAL diukur dengan menggunakan sampel darah vena yang kemudian dipisahkan serumnya melalui proses sentrifugasi dan dianalisis dengan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent*

Assay) sesuai dengan petunjuk dari kit perusahaan

9. PCO₂ Gap

Perbedaan tekanan parsial karbon dioksida antara darah vena sentral (PvCO₂) dan darah arteri (PaCO₂), dihitung sebagai: $PCO_2\ gap = PvCO_2 - PaCO_2$, yang digunakan sebagai penanda kecukupan aliran darah sistemik, dimana nilai normal berkisar 2–6 mmHg. Jika $PCO_2\ gap > 6\ mmHg$, hal ini dapat mengindikasikan hipoperfusi jaringan, karena berkurangnya aliran darah menyebabkan akumulasi CO₂ di kapiler vena.

4.10 Pengolahan dan Analisa Data

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik berupa rata-rata, dan simpang baku, maupun frekuensi dan persentase, dengan menggunakan the IBM® SPSS® Statistics versi 29.0.1.1 untuk Macbook (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Variabel numerik disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpang baku ($mean \pm SD$) dan variabel diuji dengan uji *Mann-Whitney U* atau uji Wilcoxon Signed-Rank. Variabel kategorik disajikan sebagai frekuensi (n) dan persentase dan diuji menggunakan uji *chi-square*.

4.11 Personalia Penelitian

1. Pelaksana : dr. Rachmad Ismail, Sp.An-TI.
2. Pembimbing : dr. Muhammad Rum, , Sp.An-TI, Subsp.TI(K)
Dr. dr. Faisal Muchtar, Sp.An-TI, Subsp.TI(K)
3. Pendukung pelaksana : Peserta PPDS Anestesiologi dan Terapi FK
UNHAS dan Perawat ICU RS Wahidin
Sudirohusodo

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Tabel 5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Variabel	Kelompok		
	RL	RL+H	RL+G
Usia, Mean $\pm$ SD	45,07 $\pm$ 10,51	42,60 $\pm$ 9,70	44,07 $\pm$ 12,61
Jenis Kelamin, n(%)			
Perempuan	6(40,0)	5(33,3)	11(73,3)
Laki – laki	9(60,0)	10(66,7)	4(26,7)
Kadar Laktat, Mean $\pm$ SD, mmol/L			
Pre	5,78 $\pm$ 1,12	5,85 $\pm$ 0,82	6,02 $\pm$ 0,87
Post	2,48 $\pm$ 0,77	3,24 $\pm$ 0,84	2,92 $\pm$ 0,82
Gap PCO ₂ , Mean $\pm$ SD, mmHg			
Pre	6,53 $\pm$ 1,12	5,27 $\pm$ 1,100	5,93 $\pm$ 0,70
Post	5,33 $\pm$ 0,72	4,53 $\pm$ 0,74	5,07 $\pm$ 0,59
NGAL, Mean $\pm$ SD, ng/mL			
Pre	11.740,17 $\pm$ 24.496,84	2.431,83 $\pm$ 2.603,12	6.506,93 $\pm$ 16.218,56
Post	5.451,53 $\pm$ 16.486,16	1.452,99 $\pm$ 2.080,54	4.476,200 $\pm$ 15.006,78

Pada penelitian ini, karakteristik sampel dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok RL, RL+H, dan RL+G. Rerata usia pada kelompok RL adalah 45,07 $\pm$ 10,51 tahun, kelompok RL+H 42,60 $\pm$ 9,70 tahun, dan kelompok RL+G 44,07 $\pm$ 12,61 tahun. Distribusi jenis kelamin menunjukkan bahwa pada kelompok RL terdapat 6 perempuan (40,0%) dan 9 laki-laki (60,0%); pada kelompok RL+H terdapat 5 perempuan (33,3%) dan 10 laki-laki (66,7%); sedangkan pada kelompok RL+G terdapat 11 perempuan (73,3%) dan 4 laki-laki (26,7%).

Rerata kadar laktat preintervensi pada kelompok RL adalah $5,78 \pm 1,12$ mmol/L, RL+H sebesar $5,85 \pm 0,82$ mmol/L, dan RL+G sebesar $6,02 \pm 0,87$ mmol/L. Setelah intervensi, rerata kadar laktat menurun menjadi $2,48 \pm 0,77$ mmol/L pada kelompok RL, $3,24 \pm 0,84$ mmol/L pada kelompok RL+H, dan $2,92 \pm 0,82$ mmol/L pada kelompok RL+G. Gap PCO_2 preintervensi pada kelompok RL adalah $6,53 \pm 1,12$ mmHg, RL+H $5,27 \pm 1,10$ mmHg, dan RL+G $5,93 \pm 0,70$ mmHg. Setelah intervensi, terjadi penurunan pada ketiga kelompok yaitu menjadi $5,33 \pm 0,72$ mmHg pada kelompok RL, $4,53 \pm 0,74$ mmHg pada kelompok RL+H, dan $5,07 \pm 0,59$ mmHg pada kelompok RL+G. Rerata kadar NGAL preintervensi pada kelompok RL adalah $11.740,17 \pm 24.496,84$ ng/mL, RL+H sebesar $2.431,83 \pm 2.603,12$ ng/mL, dan RL+G sebesar $6.506,93 \pm 16.218,56$ ng/mL. Setelah intervensi, rerata NGAL juga menurun menjadi $5.451,53 \pm 16.486,16$ ng/mL pada kelompok RL, $1.452,99 \pm 2.080,54$ ng/mL pada kelompok RL+H, dan $4.476,20 \pm 15.006,78$ ng/mL pada kelompok RL+G. Selanjutnya data akan dianalisis bivariat berdasarkan hasil uji normalitas yang didapat. Pada penelitian ini didapatkan variabel kadar laktat memiliki distribusi normal ($p > 0,05$), sedangkan variabel NGAL memiliki distribusi tidak normal ($p < 0,05$).

5.2 Perubahan Kadar Laktat Darah Terhadap Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.

Tabel 5.2 Perubahan Kadar Laktat Darah Terhadap Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.

Kelompok	Kadar Laktat Mean $\pm$ SD, mmol/L		Delta	Nilai-p ^a	IK-95%	
	Pre	Post			Batas Atas	Batas Bawah
RL	5,78 1,12	$\pm$ 2,48 0,77	$\pm$ -3,30	<0,001	2,811	3,78
RL+H	5,85 0,82	$\pm$ 3,24 0,84	$\pm$ -2,61	<0,001	2,10	3,12
RL+G	6,02 0,87	$\pm$ 2,92 0,82	$\pm$ -3,10	<0,001	2,78	3,42

^aAnalisis *Paired T-test*

Tabel 5.2 menunjukkan perubahan kadar laktat darah sebelum dan sesudah resusitasi dengan tiga jenis cairan pada pasien syok hemoragik. Pada kelompok RL, rerata kadar laktat menurun signifikan dari $5,78 \pm 1,12$ mmol/L menjadi $2,48 \pm 0,77$ mmol/L dengan delta $-3,30$ ($p < 0,001$; IK95% 2,81–3,78). Pada kelompok RL+H, kadar laktat menurun dari $5,85 \pm 0,82$ mmol/L menjadi $3,24 \pm 0,84$ mmol/L dengan delta $-2,61$ ($p < 0,001$; IK95% 2,10–3,12). Sementara pada kelompok RL+G, rerata kadar laktat turun dari $6,02 \pm 0,87$ mmol/L menjadi $2,92 \pm 0,82$ mmol/L dengan delta $-3,10$ ($p < 0,001$; IK95% 2,78–3,42). Hasil ini menunjukkan bahwa ketiga jenis cairan resusitasi, baik RL, RL dengan HES 6%, maupun RL dengan Gelofusine, secara signifikan menurunkan kadar laktat darah pasien syok

hemoragik, dengan penurunan terbesar terlihat pada kelompok RL.

5.3 Perubahan NGAL Terhadap Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.

Tabel 5.3 Perubahan NGAL Terhadap Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.

Kelompok	Kadar NGAL Mean $\pm$ SD, ng/mL		Delta	Nilai- p ^a	IK-95%	
	Pre	Post			Batas Atas	Batas Bawah
RL	11.740,17 $\pm$ 24.496,84	5.451,53 $\pm$ 6.486,16	-6.288,63 $\pm$ 14.218,55	$\pm$ <0,001	-1.589,33	14.162,60
RL+H	2.431,83 $\pm$ 2.603,12	1.452,99 $\pm$ 2.080,54	-978,84 $\pm$ 765,31	$\pm$ <0,001	555,02	1.402,66
RL+G	6.506,93 $\pm$ 6.218,56	4.476,200 $\pm$ 15.006,78	-2.020,73 $\pm$ 2.383,25	$\pm$ <0,001	710,93	3.350,54

^aAnalisis *Wilcoxon*

Tabel 5.3 menggambarkan perubahan kadar NGAL sebelum dan sesudah resusitasi pada pasien syok hemoragik dengan tiga jenis cairan. Pada kelompok RL, rerata kadar NGAL menurun dari 11.740,17 $\pm$ 24.496,84 ng/mL menjadi 5.451,53 $\pm$ 6.486,16 ng/mL, dengan delta -6.288,63 $\pm$ 14.218,55 ($p < 0,001$; IK95% - 1.589,33 hingga 14.162,60). Pada kelompok RL+H, kadar NGAL juga mengalami penurunan signifikan dari 2.431,83 $\pm$ 2.603,12 ng/mL menjadi 1.452,99 $\pm$ 2.080,54 ng/mL, dengan delta -978,84 $\pm$ 765,31 ($p < 0,001$; IK95% 555,02–1.402,66). Sementara pada kelompok RL+G, rerata kadar NGAL turun dari 6.506,93 $\pm$ 6.218,56 ng/mL menjadi 4.476,20 $\pm$ 15.006,78 ng/mL, dengan delta -2.020,73 $\pm$ 2.383,25 ($p < 0,001$; IK95% 710,93–3.350,54). Hasil ini menunjukkan bahwa ketiga jenis cairan resusitasi (RL, RL+HES 6%, dan RL+Gelofusine) secara

bermakna menurunkan kadar NGAL, meskipun besar penurunan bervariasi antar kelompok.

5.4 Perbandingan Kadar Laktat dan NGAL Pasca Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.

Tabel 5.4 Perbandingan perubahan kadar Laktat dan NGAL Pasca Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.

Variabel	Kelompok			Nilai-p
	RL	RL+H	RL+G	
Delta Kadar Laktat Pasca Resusitasi	-3,30±0,88	-2,613±0,91	-3,10±0,57	0,067 ^a
Delta Kadar NGAL Pasca Resusitasi	-6.288,63±14.218,55	-978,84±765,3	-2.030,73±2.383,25	0,655 ^b

^aAnalisis *One-Way ANOVA*, ^b*Kruskal-walis*

Berdasarkan Tabel 5.4, perbandingan delta kadar laktat pasca resusitasi menunjukkan penurunan yang relatif serupa pada ketiga kelompok, yaitu RL (-3,30±0,88), RL+H (-2,61±0,91), dan RL+G (-3,10±0,57) dengan perbedaan yang hampir signifikan secara statistik ($p=0,067$). Hal ini mengindikasikan bahwa ketiga jenis cairan resusitasi memiliki efek yang sebanding dalam menurunkan kadar laktat, meskipun terdapat kecenderungan RL dan RL+G memberikan penurunan lebih besar dibanding RL+H. Sementara itu, pada variabel delta kadar NGAL pasca resusitasi, ketiga kelompok menunjukkan variasi penurunan yang cukup besar, dengan RL mengalami penurunan terbesar (-6.288,63±14.218,55), diikuti RL+G (-2.030,73±2.383,25), dan RL+H (-978,84±765,3). Namun, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,655$), yang menunjukkan bahwa jenis cairan

resusitasi tidak berpengaruh signifikan terhadap perubahan kadar NGAL pasca resusitasi pada pasien syok hemoragik.

Tabel 5.5 *Post hoc* Perbandingan Kadar Laktat Pasca Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.

Kelompok		Beda Rerata	Nilai-p ^a	IK-95%	
				Batas Atas	Batas Bawah
RL	RL+H	-0,68	0,074	-1,42	0,04
	RL+G	-0,19	1,000	-0,92	0,54
RL+H	RL	0,68	0,074	-0,04	1,42
	RL+G	0,49	0,304	-0,24	1,22
RL+G	RL	0,19	1,000	-0,54	0,92
	RL+H	-0,49	0,304	-1,22	0,24

^a*Post hoc bonferoni*

Berdasarkan Tabel 5.5, hasil analisis *post hoc* Bonferroni menunjukkan bahwa perbandingan delta kadar laktat pasca resusitasi antara kelompok RL dan RL+H mendekati signifikansi dengan beda rerata -0,68 (IK95%: -1,42 hingga 0,04; p=0,074), yang mengindikasikan adanya kecenderungan perbedaan meskipun tidak bermakna secara statistik. Sementara itu, perbandingan antara kelompok RL dengan RL+G menunjukkan beda rerata yang lebih kecil (-0,19; IK95%: -0,92 hingga 0,54; p=1,000), sehingga dapat disimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan. Begitu pula pada perbandingan RL+H dengan RL+G (0,49; IK95%: -0,24 hingga 1,22; p=0,304), hasilnya tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Secara keseluruhan, meskipun terdapat tren perbedaan delta kadar laktat antara kelompok RL dan RL+H, secara statistik tidak ada perbedaan signifikan antar ketiga jenis cairan resusitasi terhadap penurunan kadar

laktat pasca resusitasi pada pasien syok hemoragik.

Tabel 5.6 *Post hoc* Perbandingan Kadar NGAL Pasca Resusitasi Cairan RL, RL dengan HES 6%, dan RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) pada Pasien Syok Hemoragik.

Kelompok		Beda Rerata	Nilai-p ^a	IK-95%	
				Batas Atas	Batas Bawah
RL	RL+H	-5.309,79	0,412	-12.899,5945	2.280,00
	RL+G	-4.257,89	0,724	-11.847,69	3.331,89
RL+H	RL	5.309,79	0,412	-2.280,00	12.899,59
	RL+G	1.051,89	0,304	-6.537,90	86,69
RL+G	RL	4.257,89	0,724	-3.331,89	11.847,69
	RL+H	-1.051,89	0,539	-8.641,69	6.537,90

^a*Post hoc mann-withney*

Berdasarkan Tabel 5.6, hasil analisis *post hoc* Mann-Whitney menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada delta kadar NGAL pasca resusitasi antar kelompok cairan. Perbandingan antara RL dan RL+H menghasilkan beda rerata -5.309,79 (IK95%: -12.899,59 hingga 2.280,00; p=0,412), sementara antara RL dan RL+G didapatkan beda rerata -4.257,89 (IK95%: -11.847,69 hingga 3.331,89; p=0,724). Perbandingan antara RL+H dengan RL+G juga menunjukkan hasil tidak signifikan, baik dengan RL+H vs RL+G (1.051,89; IK95%: -6.537,90 hingga 8.669,69; p=0,304) maupun RL+G vs RL+H (-1.051,89; IK95%: -8.641,69 hingga 6.537,90; p=0,539). Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa jenis cairan resusitasi yang digunakan, baik RL, RL+HES, maupun RL+Gelofusine, tidak memberikan perbedaan signifikan terhadap perubahan kadar NGAL pasca resusitasi pada pasien syok hemoragik.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Dasar

Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki kadar laktat preintervensi yang tinggi, yaitu $5,78 \pm 1,12$ mmol/L pada kelompok RL, $5,85 \pm 0,82$ mmol/L pada kelompok RL+H, dan $6,02 \pm 0,87$ mmol/L pada kelompok RL+G. Kondisi ini konsisten dengan patofisiologi syok hemoragik, di mana kehilangan darah masif menyebabkan penurunan volume intravaskular, penurunan curah jantung, dan gangguan perfusi jaringan sehingga metabolisme bergeser ke jalur anaerob yang menghasilkan laktat berlebih. Laktat sendiri merupakan indikator yang sensitif terhadap ketidakseimbangan suplai–kebutuhan oksigen pada jaringan serta kapasitas hati dalam mengklarifikasi laktat. Studi klinis oleh Bakker et al. (2013) dan Vincent et al. (2016) menegaskan bahwa kadar laktat tinggi pada fase awal syok berhubungan dengan prognosis yang buruk, sedangkan penurunan kadar laktat (*lactate clearance*) setelah resusitasi mencerminkan keberhasilan pemulihan perfusi. Dalam penelitian ini, seluruh kelompok mengalami penurunan kadar laktat pascaintervensi, yang menunjukkan bahwa resusitasi cairan mampu memperbaiki perfusi jaringan.^{94,95} Dengan distribusi normal ($p > 0,05$), variabel laktat dapat dianalisis dengan metode parametrik dan diringkaskan sebagai mean $\pm$ SD. Perbedaan rerata laktat antar kelompok sebelum intervensi relatif kecil, sehingga secara umum dapat dikatakan karakteristik dasar perfusi jaringan antar kelompok homogen. Meski demikian, tetap perlu kewaspadaan terhadap potensi

faktor pengganggu seperti tingkat perdarahan, waktu ke intervensi, dan transfusi darah yang mungkin berbeda antar kelompok.

Parameter gap PCO₂ pada keadaan preintervensi juga memperlihatkan nilai yang meningkat, masing-masing $6,53 \pm 1,12$ mmHg (RL), $5,27 \pm 1,10$ mmHg (RL+H), dan $5,93 \pm 0,70$ mmHg (RL+G). Dalam konteks syok hemoragik, peningkatan PCO₂ mencerminkan akumulasi CO₂ akibat penurunan aliran darah vena dan perfusi jaringan, bahkan ketika tekanan darah sistemik mungkin telah mulai ditopang dengan terapi awal. PCO₂ dikenal sebagai indikator tambahan perfusi mikro dan keseimbangan antara produksi CO₂ metabolik jaringan dan kemampuan sirkulasi untuk mengangkut CO₂ kembali ke paru.⁹⁴ Penurunan PCO₂ setelah intervensi cairan pada ketiga kelompok menunjukkan adanya perbaikan sirkulasi mikro selain pemulihan parameter makrohemodinamik. Kondisi ini sejalan dengan konsep bahwa resusitasi cairan yang efektif pada syok hemoragik bukan hanya memulihkan tekanan darah, tetapi juga memperbaiki perfusi jaringan dan pengeluaran CO₂. Nilai rerata dan deviasi standar PCO₂ yang tidak terlalu lebar menunjukkan sampel cukup homogen dari segi perfusi mikro awal. Namun demikian, kelompok RL menunjukkan PCO₂ tertinggi sebelum intervensi, yang berpotensi mencerminkan kondisi perfusi mikro lebih buruk pada baseline dan perlu dipertimbangkan dalam analisis lanjutan.⁹⁶

Variabel NGAL menunjukkan karakteristik dasar yang sangat heterogen, dengan nilai rata-rata preintervensi $11.740,17 \pm 24.496,84$ ng/mL pada kelompok RL, $2.431,83 \pm 2.603,12$ ng/mL pada kelompok RL+H, dan $6.506,93 \pm 16.218,56$ ng/mL pada kelompok RL+G. NGAL merupakan biomarker dini kerusakan ginjal

akut yang sering meningkat pada kondisi hipoperfusi seperti syok hemoragik karena iskemia tubulus ginjal.^{97,98} Tingginya variasi NGAL pada sampel ini dapat disebabkan oleh perbedaan derajat cedera ginjal sebelum intervensi, komorbiditas ginjal sebelumnya, waktu pengambilan sampel, serta paparan obat nefrotoksik selama perawatan. Distribusi NGAL yang tidak normal ($p < 0,05$) menuntut ringkasan median (IQR) dan penggunaan uji nonparametrik untuk analisis perbandingan antar kelompok. Heterogenitas ini menunjukkan bahwa meskipun seluruh pasien berada dalam syok hemoragik, derajat dampak pada ginjal berbeda antar individu. Oleh karena itu, karakteristik dasar NGAL harus dipaparkan secara rinci untuk memberikan konteks terhadap hasil intervensi cairan pada fungsi ginjal. Variabilitas tinggi ini juga menunjukkan bahwa efek jenis cairan terhadap ginjal mungkin lebih kompleks dan dipengaruhi banyak faktor selain komposisi cairan.

6.2 Perbandingan Efek Resusitasi Cairan RL, Kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4), dan Kombinasi RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) terhadap Kadar Laktat pada Pasien Syok Hemoragik

Pada kondisi syok hemoragik, peningkatan kadar laktat plasma merupakan konsekuensi dari kombinasi hipoperfusi jaringan dan penurunan kapasitas hati dalam melakukan klirens laktat. Hati berperan sebagai organ utama metabolisme laktat melalui konversi menjadi piruvat dengan perantaraan enzim laktat dehidrogenase, yang selanjutnya memasuki siklus Krebs untuk menghasilkan energi dan bikarbonat. Oleh karena itu, keberhasilan penurunan kadar laktat pasca-resusitasi tidak semata ditentukan oleh perbaikan oksigenasi jaringan perifer, tetapi juga oleh pemulihan

aliran darah ke hati.(Keitel et al., 2015; Zhang et al., 2013) Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai rata-rata laktat pada pasien syok hemoragik paling rendah pada kelompok RL ($2,48 \pm 0,77$ mmol/L), diikuti RL+G ($2,92 \pm 0,82$ mmol/L), dan tertinggi pada RL+H ($3,24 \pm 0,84$ mmol/L).

Ringer Laktat sebagai cairan kristaloid berfungsi meningkatkan volume intravaskular sekaligus menyediakan natrium laktat yang berperan sebagai penyangga asidosis. Dalam kondisi perfusi hepatic yang adekuat, laktat eksogen dapat diubah menjadi bikarbonat sehingga memperbaiki status asam-basa. Namun pada hipoperfusi hati berat, kapasitas metabolisme laktat tersebut menurun, sehingga akumulasi laktat eksogen di plasma dapat terjadi dan termanifestasi sebagai hiperlaktatemia setelah pemberian RL dalam dosis besar. Fenomena ini menjelaskan mengapa RL dapat menurunkan atau justru meningkatkan kadar laktat tergantung pada status hemodinamik pasien.^{99,100} Beberapa penelitian in vivo dan klinis menunjukkan bahwa pada syok hemoragik berat, RL justru dapat meningkatkan kadar laktat. Hal ini terjadi karena laktat eksogen yang dibawa RL tidak dimetabolisme dengan baik akibat hipoperfusi hati dan jaringan sehingga laktat endogen dan eksogen menumpuk.¹⁰¹ Studi pada model tikus menunjukkan efek protektif RL pada syok sedang, namun pada syok berat ditemukan RL cenderung bersifat lebih toksik, dengan kadar laktat tetap tinggi, dan kerusakan organ lebih luas. Pemberian RL secara agresif dalam syok hemoragik berat menunjukkan bahwa RL justru dapat meningkatkan kadar laktat, yang berpotensi menandakan adaptasi metabolik yang buruk terhadap kondisi syok.¹⁰¹

Penambahan hydroxyethyl starch (HES) 6% (130/0,4) ke dalam RL akan

menyebabkan mekanisme yang berbeda. Hydroxyethyl starch (HES), sebagai koloid sintetis dengan berat molekul tinggi, memiliki waktu retensi intravaskular yang lebih lama dibandingkan kristaloid. Karakteristik ini memungkinkan pemulihan volume intravaskular yang lebih cepat dan stabil, sehingga perfusi organ vital termasuk hati, ginjal, dan usus dapat terjaga. Dengan perfusi yang optimal, produksi laktat endogen akibat metabolisme anaerobik menurun, sedangkan kapasitas hati untuk melakukan klirens laktat meningkat. Hal tersebut sejalan dengan temuan penelitian yang menunjukkan bahwa kombinasi RL dengan HES secara konsisten menghasilkan laju lactate clearance yang lebih tinggi dibandingkan RL saja. Meskipun demikian, molekul HES memiliki potensi menimbulkan deposisi pada tubulus ginjal dan gangguan koagulasi, sehingga penggunaan berlebihan dapat berdampak negatif terhadap fungsi organ.¹⁰²

Penelitian *in vivo* sebelumnya menunjukkan HES menurunkan permeabilitas kapiler dan edema paru serta mengurangi cedera mukosa usus dibanding penggunaan RL secara tunggal, yang berimplikasi pada produksi laktat endogen yang lebih rendah (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, 2010; 2016). HES 130/0,4 dapat mempertahankan integritas mikrovaskular dan lapisan glikokaliks, yang berperan penting dalam mencegah kebocoran kapiler dan menjaga perfusi jaringan. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa resusitasi dengan HES lebih efektif dibandingkan kristaloid dalam menjaga hemodinamik, oksigenasi jaringan, dan mikrosirkulasi, serta mencegah pelepasan synd-1, yang merupakan indikator kerusakan glikokaliks.^{53–55}

Studi terbaru oleh Hardiyanti *et al.* (2024) telah dilakukan untuk

membandingkan efektivitas RL dan kombinasi RL/HES (130/0,4) dengan rasio 2:1 (RLH) dalam resusitasi pasien syok hemoragik dengan mengukur kadar synd-1 sebagai penanda degradasi glikokaliks endotel. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar synd-1 meningkat setelah syok hemoragik dan menurun setelah resusitasi pada kedua kelompok, terutama dalam 6 dan 24 jam pertama pada syok hemoragik kelas II serta 6 jam pada syok hemoragik kelas III, namun kembali meningkat pada 24 jam di syok hemoragik kelas III. Kelompok yang mendapatkan resusitasi cairan RLH menunjukkan penurunan synd-1 yang lebih besar dibandingkan penggunaan RL secara tunggal, yang mengindikasikan bahwa resusitasi dengan RLH mungkin lebih baik dalam menjaga integritas glikokalis endotel dibandingkan RL.⁴⁷ Hal ini menandakan respons metabolik yang lebih baik pada RLH, akan tetapi kekhawatiran mengenai risiko cedera ginjal akut akibat HES tetap memerlukan pertimbangan cermat sebelum penerapan klinis luas.¹⁰³

Dalam konteks syok hemoragik, RL adalah jenis kristaloid seimbang yang berfungsi terutama meningkatkan volume intravaskular awal dan mempertahankan perfusi jaringan melalui pengisian cepat ruang vaskuler. Namun, karena molekul-molekul kristaloid mudah melalui dinding kapiler, sebagian besar cairan cepat tertarik ke ruang interstisial, mengakibatkan diperlukan volume infus yang relatif besar untuk mempertahankan tekanan darah dan perfusi organ. Di sisi lain, gelofusine merupakan koloid sintetis yang memiliki efek osmotik onkotik lebih kuat, sehingga sebagian cairannya tetap berada dalam ruang vaskuler lebih lama, sehingga meningkatkan preload, cardiac output, dan perfusi organ dengan dosis cairan yang lebih kecil dibandingkan dengan kristaloid. Penggunaan kombinasi RL dengan gelofusine

memungkin untuk memberikan efek sinergi antara keunggulan RL dalam restorasi volume awal dan buffering metabolik dengan keunggulan Gelofusine dalam mempertahankan volume vaskuler dan perfusi mikro. Oleh sebab itu, kombinasi RL dengan gelofusine berpotensi untuk mengurangi kebutuhan volume total infus serta mengurangi edema jaringan akibat dari penggunaan kristaloid yang masif.

Gelofusine (gelatin tersuksinilasi) merupakan cairan koloid yang mampu memperluas volume intravaskular secara cepat namun dengan waktu retensi yang lebih singkat dibandingkan HES. Beberapa penelitian hewan mendukung kelebihan koloid sintesis (termasuk gelatin) dibandingkan dengan kristaloid dalam efek restoratif terhadap perfusi mikroorgan seperti usus dan ginjal, serta dalam menurunkan akumulasi laktat. Studi oleh Wu et al. (2019) yang berupa network meta-analisis dalam model tikus menunjukkan bahwa resusitasi menggunakan gelofusine secara signifikan lebih efisien daripada cairan kristaloid seperti RL dalam mengurangi akumulasi asam laktat pasca syok hemoragik. Studi in vivo oleh Wu, Chan, Cheng dkk. (2015) menemukan bahwa resusitasi dengan succinylated gelatin (GEL) mengembalikan aliran mikro splanchnic (termasuk usus) jauh lebih baik dibandingkan dengan saline biasa, meski dengan risiko peningkatan pembentukan reactive oxygen species (ROS) di ginjal setelah reperfusi.^{104,105} Keunggulan gelofusine adalah tidak mengandung laktat, sehingga tidak menambah beban laktat eksogen pada pasien dengan gangguan fungsi hati. Namun, efeknya terhadap perfusi mikro dan metabolisme hepatic tampak kurang stabil dibandingkan HES, sehingga dampaknya terhadap penurunan kadar laktat belum sejelas kombinasi RL dengan HES. Mekanisme ini menjadi dasar perlunya penelitian lebih lanjut untuk

mengklarifikasi sejauh mana gelofusine berkontribusi terhadap pemulihan metabolik dan pemeliharaan keseimbangan asam-basa pada pasien syok hemoragik.

6.3 Perbandingan Efek Resusitasi Cairan RL, Kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4), dan Kombinasi RL dengan Gelofusine (4% Suksinilasi Gelatin) terhadap Kadar NGAL pada Pasien Syok Hemoragik

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) atau dikenal juga sebagai lipocalin-2 (LCN2) merupakan sebuah protein yang diekspresikan terutama oleh neutrofil dan hepatosit sebagai bagian dari respons fase akut. Secara fisiologis, NGAL berikatan dengan siderofor bakteri sehingga membatasi ketersediaan besi dan menekan pertumbuhan mikroba. NGAL juga berperan dalam homeostasis besi dan modulasi inflamasi jaringan.^{106,107} Dalam kondisi syok hemoragik, NGAL cenderung meningkat dini seiring dengan aktivasi proses inflamasi (melibatkan IL-6) disertai dengan keterlibatan ginjal. Salah satu studi terbaru oleh Voth et al. (2023) pada pasien trauma abdomen dengan syok hemoragik menunjukkan peningkatan signifikan pada kadar *liver fatty acid-binding protein* (L-FABP) dan NGAL. Meskipun peningkatan kadar NGAL saja tidak spesifik untuk deteksi organ kegagalan tertentu dibandingkan dengan peningkatan L-FABP, kadar NGAL masih dapat dinilai untuk meningkatkan kecurigaan adanya cedera organ yang berkaitan dengan syok hemoragik.¹⁰⁸ Studi lain menunjukkan bahwa NGAL merupakan sebuah biomarker inflamasi atau cedera ginjal akut yang kadarnya masih dapat berubah mengikuti fase waktu syok hingga diberikannya resusitasi, sehingga pemilihan waktu sampling pengukuran kadar NGAL (misalnya 0–8 jam atau 12–24 jam) sangat menentukan nilai klinisnya.¹⁰⁹

Pada penelitian ini kadar NGAL diperiksa setelah dilakukannya resusitasi cairan pada pasien dengan syok hemoragik. Hasil analisis menunjukkan bahwa pasien syok hemoragik yang diberikan cairan resusitasi kombinasi RL dengan HES 6% dan kombinasi RL dengan gelofusine menunjukkan nilai kadar NGAL yang tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan pasien yang hanya diberikan RL sebagai cairan resusitasinya.

Pada pasien syok hemoragik, kombinasi RL+HES 6% (130/0,4) dengan rasio 2:1 menunjukkan profil perbaikan biomarker endotel (penurunan kadar syndecan-1) yang cenderung lebih baik dibandingkan pasien yang hanya diberikan RL saja. Kadar syndecan-1 terlihat meningkat pascaperdarahan dan menurun setelah dilakukannya resusitasi pada kedua kelompok. Profil penurunan kadar syndecan-1 sedikit lebih baik pada cairan resusitasi kombinasi meskipun penurunan ini tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok yang diberikan RL saja. Meskipun demikian, temuan ini mendukung kemungkinan adanya efek perlindungan glikokaliks endotel dari penambahan cairan koloid yang seimbang.¹¹⁰ Studi eksperimental lain dari Muchtar F et al (2020) pada subjek kelinci juga memperlihatkan bahwa rasio 2:1 atau 1:1 RL:HES lebih stabil terhadap asam-basa, elektrolit, “lung water” dan fungsi ginjal dibanding rasio yang terlalu berat ke salah satu sisi.¹⁰⁹ Temuan pada penelitian ini mendukung penggunaan kombinasi RL dan HES 6% untuk efisiensi volume dan stabilitas fisiologis dibandingkan RL tunggal pada kondisi perdarahan berat.

Bukti klinis langsung mengenai NGAL pada pasien yang diberikan kombinasi cairan resusitasi RL+HES dibandingkan RL saja masih sangat terbatas.

Namun, studi *randomized controlled trial* (RCT) perioperatif oleh Tyagi et al. (2019) yang meneliti efek tetrastarch 6% (HES 130/0,4) pada pasien dengan operasi ortopedi mayor menemukan bahwa kadar NGAL urin 2–3 jam dan ~18 jam pascaoperasi tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan pasien yang hanya diberikan RL saja. Mereka tidak menemukan pasien yang melewati ambang kadar NGAL >100 ng/mL. Temuan ini mengindikasikan bahwa tidak ada peningkatan dini kadar NGAL pada pasien yang diberikan HES dibandingkan RL pada konteks bedah elektif.¹¹⁰ Studi RCT lain oleh Duncan et al. (2020) pada pasien yang menjalani bedah jantung *elective aortic valve replacement* menunjukkan fungsi ginjal dengan pasien yang diberikan HES 130/0,4 tidak lebih buruk dibandingkan alternatif, yang mana hal ini menandakan bahwa tidak terdapat efek merugikan pada ginjal jika digunakan dalam jangka pendek pada tindakan operasi elektif.¹¹¹ Dengan demikian, kombinasi RL+HES pada pasien-pasien syok hemoragik belum terbukti dapat menurunkan kadar NGAL dibanding RL, tetapi juga tidak ada bukti kuat meningkatkan NGAL.

Secara fisiologis, penambahan koloid dalam bentuk gelofusin pada cairan RL akan dapat meningkatkan tekanan onkotik intravaskular sehingga ekspansi volume plasma lebih efisien dibandingkan dengan cairan kristaloid murni. Data pada manusia sehat menunjukkan bahwa volume kecil gelatin (0,5 L) dapat menghasilkan ekspansi volume darah dan peningkatan curah jantung setara dengan kristaloid yang lebih besar (1,5 L), dengan ekspansi ruang interstisial yang lebih sedikit.¹¹² Hal inilah yang menjadi landasan untuk menggunakan cairan kombinasi (seperti RL:gelofusin dengan perbandingan 2:1) untuk mencapai stabilisasi hemodinamik cepat sambil menekan beban cairan total.¹¹⁴ Meskipun demikian, baik studi pada hewan model

syok hemoragik ataupun pada relawan sehat menunjukkan bahwa gelatin dapat mempengaruhi dan mengganggu pembekuan darah (*dilutional coagulopathy*) jika dibandingkan dengan kristaloid.¹¹³ Sehingga, penggunaan cairan kombinasi tersebut harus terukur terhadap risiko koagulopati.

Bukti langsung pada pasien syok hemoragik manusia mengenai dampak pemberian cairan gelatin (gelofusin) dan RL terhadap kadar NGAL juga masih sangat terbatas. Salah satu studi RST pada pasien bedah jantung membandingkan gelatin 4% vs kristaloid seimbang (CSL/Plasmalyte/compound sodium lactate) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kadar NGAL urin antara kelompok.¹¹⁴ Beberapa biomarker tubular lain cenderung lebih tinggi pada pasien yang diberikan cairan gelatin, tetapi NGAL tidak berbeda signifikan. Temuan ini mengindikasikan bahwa sifat *nephrotoxicity* gelatin terhadap NGAL tidak signifikan pada populasi ini.¹¹⁵

6.4 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental tersamar tunggal, yang mana masih ada peluang bias performa (*performance bias*) di lapangan. Meskipun pasien tidak tahu cairan apa yang diberikan, dokter dan perawat hampir pasti bisa menebak jenis cairan dari kemasan, viskositas, atau labelnya. Hal ini, baik disadari atau tidak, dapat memengaruhi keputusan klinis lanjutan seperti kecepatan infus, kapan mulai transfusi darah, penambahan vasopresor, atau target tekanan darah. Pada akhirnya, perbedaan keputusan ini bisa ikut memengaruhi penurunan laktat dan perubahan NGAL, sehingga efek yang terlihat tidak sepenuhnya “murni” berasal dari perbedaan jenis cairan.

Heterogenitas klinis dari pasien syok hemoragik itu sendiri juga berpotensi mengaburkan efek intervensi. Sumber perdarahan (trauma tumpul vs tembus, gastrointestinal, obstetri), derajat syok saat datang, keterlambatan rujukan, hingga tindakan awal yang didapatkan sangat bervariasi dan memengaruhi dinamika pemulihan perfusi serta respons inflamasi. Variasi kondisi penyakit yang mendasari (*underlying disease*) sakit juga turut menambah keragaman. Faktor-faktor ini masih memiliki potensi untuk mempengaruhi kadar laktat dan NGAL diluar intervensi cairan resusitasi yang diberikan.

Terakhir, penelitian ini tentu memiliki keterbatasan dalam generalisasi hasil penelitian. Hal ini dikarenakan penelitian dikerjakan hanya dalam satu center penelitian. Sehingga penelitian multicenter perlu dilakukan untuk dapat mengatasi keterbatasan generalisasi penelitian ini.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian resusitasi cairan Ringer Laktat (RL) pada pasien syok hemoragik terbukti menurunkan kadar laktat darah dan NGAL setelah intervensi.
2. Resusitasi cairan Ringer Laktat (RL) kombinasi dengan HES 6% (130/0,4) dengan perbandingan 2:1 pada pasien syok hemoragik juga terbukti menurunkan kadar laktat darah dan NGAL setelah intervensi.
3. Resusitasi cairan Ringer Laktat (RL) kombinasi dengan gelofusin (4% suksinilasi gelatin) dengan perbandingan 2:1 pada pasien syok hemoragik juga terbukti menurunkan kadar laktat darah dan NGAL setelah intervensi.
4. Dari ketiga kelompok resusitasi yang dilakukan yaitu RL, kombinasi RL dengan HES 6% (130/0,4) dan kombinasi RL dengan Gelofusine, hasilnya sama menandakan perbaikan perfusi jaringan yang ditandai dengan penurunan kadar laktat serta penurunan risiko cedera ginjal akut yang ditandai dengan penurunan kadar NGAL. Meskipun kombinasi Ringer Laktat dengan HES 6% dan kombinasi Ringer Laktat dengan Gelofusin secara teoritis memiliki keuntungan dalam ekspansi volume intravaskular dan perlindungan endotel, namun penurunan kedua parameter ini tidak lebih unggul dibandingkan penggunaan Ringer Laktat saja.

7.2 Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian prospektif lebih lanjut, dengan sampel lebih besar, pengukuran serial, dan multicenter, untuk mendapatkan data pada berbagai suku / etnis di Indonesia, sehingga data yang didapatkan lebih umum dan dapat diaplikasikan pada seluruh populasi pasien di Indonesia.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan parameter potensial lainnya untuk menilai luaran pasien syok hemoragik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Faria I, Thivalapill N, Makin J, Puyana JC, Raykar N. Bleeding, Hemorrhagic Shock, and the Global Blood Supply. *Crit Care Clin.* 2022;38(4):775–93.
2. James A, Abback PS, Pasquier P, Ausset S, Duranteau J, Hoffmann C, et al. The conundrum of the definition of haemorrhagic shock: a pragmatic exploration based on a scoping review, experts’ survey and a cohort analysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2022;48(6):4639–49.
3. Faria I, Thivalapill N, Makin J, Puyana JC, Raykar N. Bleeding, Hemorrhagic Shock, and the Global Blood Supply. *Crit Care Clin.* 2022;38(4):775–93.
4. Turker FS. Hemorrhagic Shock. In: *Clinical Management of Shock - The Science and Art of Physiological Restoration.* 2019. p. 1–21.
5. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378(1):370–9.
6. Latif RK, Clifford SP, Baker JA, Lenhardt R, Haq MZ, Huang J, et al. Traumatic hemorrhage and chain of survival. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2023;31(1):1–18.
7. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378(1):370–9.
8. James A, Abback PS, Pasquier P, Ausset S, Duranteau J, Hoffmann C, et al. The conundrum of the definition of haemorrhagic shock: a pragmatic exploration based on a scoping review, experts’ survey and a cohort analysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2022;48(6):4639–49.
9. Turker FS. Hemorrhagic Shock. In: *Clinical Management of Shock - The Science and Art of Physiological Restoration.* 2019. p. 1–21.
10. Supandji M, Budipratama D, Pradian E. Strategi Resusitasi pada Traumatik Syok Hemoragik. *Anesthesia & Critical Care.* 2015;33(3):218–24.
11. Ramadhani DNA, Luqmanasari E. Hemorrhagic Post-Partum: Syok Hemorrhagik ec Late Hemorrhagic Post Partum. *Jurnal Kebidanan Manna.* 2022;1(2):57–62.
12. Bonanno FG. Management of Hemorrhagic Shock: Physiology Approach, Timing and Strategies. *J Clin Med.* 2023;12(1):1–31.
13. Langeland H, Lyng O, Aadahl P, Skjærvold NK. The coherence of macrocirculation, microcirculation, and tissue metabolic response during nontraumatic hemorrhagic shock in swine. *Physiol Rep.* 2017;5(7):1–9.
14. Bonanno FG. Management of Hemorrhagic Shock: Physiology Approach, Timing and Strategies. *J Clin Med.* 2023;12(1):1–31.
15. Langeland H, Lyng O, Aadahl P, Skjærvold NK. The coherence of macrocirculation, microcirculation, and tissue metabolic response during nontraumatic hemorrhagic shock in swine. *Physiol Rep.* 2017;5(7):1–9.
16. Khanna AK, Karamchandani K. Macrocirculation and Microcirculation: The “batman and Superman” Story of Critical Care Resuscitation. *Anesth Analg.* 2021;132(1):280–3.
17. Legrand M, van der Horst ICC, De Jong A. Serial lactate measurements to guide resuscitation: more evidence not to? *Intensive Care Med.* 2024;50(5):728–30.

18. Krzych ŁJ, Czempik PF. Effect of fluid resuscitation with balanced solutions on platelets: In vitro simulation of 20% volume substitution. *Cardiol J*. 2018;25(2):254–9.
19. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St. Hillien SA, et al. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(5):E00359.
20. Legrand M, van der Horst ICC, De Jong A. Serial lactate measurements to guide resuscitation: more evidence not to? *Intensive Care Med*. 2024;50(5):728–30.
21. Krzych ŁJ, Czempik PF. Effect of fluid resuscitation with balanced solutions on platelets: In vitro simulation of 20% volume substitution. *Cardiol J*. 2018;25(2):254–9.
22. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, St. Hillien SA, et al. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(5):E00359.
23. Yu LQ, Meng CC, Jin X, Cai J. Clinical study of sodium bicarbonated Ringer's solution on fluid resuscitation of patients with hemorrhagic shock. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(5):1535–42.
24. Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation Fluids. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):512–8.
25. Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation Fluids. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):512–8.
26. Hirata N. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starch in perioperative acute hemorrhagic shock. *J Anesth*. 2020;34(3):317–9.
27. Hardiyanti R, Muchtar F, Arif SK, Palinrungi AS, Nurdin H. The resuscitation effect of Ringer's lactate compared to a combination of Ringer's lactate/6% HES (130/0.4) with a ratio 2:1 on plasma syndecan-1 level as a marker of endothelial glycocalyx degradation in patients with hemorrhagic shock. *Crit Care Shock*. 2024;27(3):117–24.
28. Wu XQ, Li ZB, Chen WX, Wen DL, Zhang ZH, Xiong XM. The influence of different resuscitation solution on lactic acid accumulation after hemorrhagic shock: A network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;12(15):6707–17.
29. Gupta B, Ghosh A, Ray A, Halder P, Piplai G. Comparative Study between Ringer's Lactate and Gelofusine as Preloading Infusion in Spinal Anaesthesia for Prevention of Hypotension. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*. 2021;17(4):360–7.
30. Andrianova N V, Buyan MI, Brezgunova AA, Cherkesova KS, Zorov DB, Plotnikov EY. Hemorrhagic Shock and Mitochondria: Pathophysiology and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2025;26(1843):1–18.
31. Meza Monge K, Rosa C, Sublette C, Pratap A, Kovacs EJ, Idrovo JP. Navigating Hemorrhagic Shock: Biomarkers, Therapies, and Challenges in Clinical Care. *Biomedicines*. 2024;12(12):1–26.
32. Supandji M, Budipratama D, Pradian E. Strategi Resusitasi pada Traumatik

- Syok Hemoragik. *Anesthesia & Critical Care*. 2015;33(3):218–24.
33. Meza Monge K, Rosa C, Sublette C, Pratap A, Kovacs EJ, Idrovo JP. Navigating Hemorrhagic Shock: Biomarkers, Therapies, and Challenges in Clinical Care. *Biomedicines*. 2024;12(12):1–26.
34. Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension*. 2022;79(3):479–90.
35. Muzaffar SN, Pradhan A, Siddiqui SS, Roy S, Suresh T. Monitoring Macro- and Microcirculation in the Critically Ill: A Narrative Review. *Avicenna J Med*. 2023;13(03):138–50.
36. Khanna AK, Karamchandani K. Macrocirculation and Microcirculation: The “batman and Superman” Story of Critical Care Resuscitation. *Anesth Analg*. 2021;132(1):280–3.
37. Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? *Hypertension*. 2022;79(3):479–90.
38. Muzaffar SN, Pradhan A, Siddiqui SS, Roy S, Suresh T. Monitoring Macro- and Microcirculation in the Critically Ill: A Narrative Review. *Avicenna J Med*. 2023;13(03):138–50.
39. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49(1–2):143–50.
40. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49(1–2):143–50.
41. Chipman AM, Jenne C, Wu F, Kozar RA. Contemporary resuscitation of hemorrhagic shock: What will the future hold? *Am J Surg*. 2020;220(3):580–8.
42. Chipman AM, Jenne C, Wu F, Kozar RA. Contemporary resuscitation of hemorrhagic shock: What will the future hold? *Am J Surg*. 2020;220(3):580–8.
43. Zhao H, Zhu Y, Zhang J, Wu Y, Xiang X, Zhang Z, et al. The Beneficial Effect of HES on Vascular Permeability and Its Relationship With Endothelial Glycocalyx and Intercellular Junction After Hemorrhagic Shock. *Front Pharmacol*. 2020;11(May):1–19.
44. Wu XQ, Li ZB, Chen WX, Wen DL, Zhang ZH, Xiong XM. The influence of different resuscitation solution on lactic acid accumulation after hemorrhagic shock: A network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;12(15):6707–17.
45. Gupta B, Ghosh A, Ray A, Halder P, Piplai G. Comparative Study between Ringer’s Lactate and Gelofusine as Preloading Infusion in Spinal Anaesthesia for Prevention of Hypotension. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*. 2021;17(4):360–7.
46. Yu LQ, Meng CC, Jin X, Cai J. Clinical study of sodium bicarbonated Ringer’s solution on fluid resuscitation of patients with hemorrhagic shock. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(5):1535–42.
47. Arshed S, Pinsky MR. Applied Physiology of Fluid Resuscitation in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2018;34(2):267–77.

48. Zhao H, Zhu Y, Zhang J, Wu Y, Xiang X, Zhang Z, et al. The Beneficial Effect of HES on Vascular Permeability and Its Relationship With Endothelial Glycocalyx and Intercellular Junction After Hemorrhagic Shock. *Front Pharmacol.* 2020;11(May):1–19.
59. Glover PA, Rudloff E, Kirby R. Hydroxyethyl starch: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, current products, and potential clinical risks, benefits, and use. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 2014;24(6):642–61.
50. Hepworth-Warren KL. Revisiting the use of hydroxyethyl starch solutions in equine fluid therapy. *Equine Vet Educ.* 2021;33(8):436–43.
51. Reinhart K. Why Are We Still Debating Hydroxyethyl Starch Solutions? High Quality and Volume of Evidence of Harm is Conclusive Konrad. *Anesthesia & Critical Care.* 2020;38(1):1–14.
52. Hepworth-Warren KL. Revisiting the use of hydroxyethyl starch solutions in equine fluid therapy. *Equine Vet Educ.* 2021;33(8):436–43.
53. Glover PA, Rudloff E, Kirby R. Hydroxyethyl starch: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, current products, and potential clinical risks, benefits, and use. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 2014;24(6):642–61.
54. Hirata N. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starch in perioperative acute hemorrhagic shock. *J Anesth.* 2020;34(3):317–9.
55. Mangino MJ, Liebrecht L, Plant V, Limkemann A. Crystalloid and Colloid Resuscitation: Hypertonic Saline, Starches, Polymers, and Gelatins. In: *Crystalloid and Colloid Resuscitation.* 2017. p. 1–30.
56. Sivanesan SS, Azad MAK, Schneider EK, Ahmed MU, Huang J, Wang J, et al. Gelofusine Ameliorates Colistin-Induced Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):1–7.
57. Sivanesan SS, Azad MAK, Schneider EK, Ahmed MU, Huang J, Wang J, et al. Gelofusine Ameliorates Colistin-Induced Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):1–7.
58. Luo Y, Pan Q, Li F. Decreased 68Ga-NOTA-exendin-4 renal uptake in patients pretreated with Gelofusine infusion: a randomized controlled study. *J Pancreatol.* 2020;3(3):161–6.
69. Luo Y, Pan Q, Li F. Decreased 68Ga-NOTA-exendin-4 renal uptake in patients pretreated with Gelofusine infusion: a randomized controlled study. *J Pancreatol.* 2020;3(3):161–6.
60. Vincent J-L, Moore FA, Bellomo R, Marrini JJ. *Textbook of Critical Care* Eight Edition. Critical Care. 2024. 1–2004 p.
61. Marino PL. *Marino's The ICU Book* Fifth Edition. 2025. 1–947 p.
62. Gupta S, Sankar J. Advances in Shock Management and Fluid Resuscitation in Children. *Indian J Pediatr.* 2023;90(3):280–8.
63. Khodashahi R, Sarjamee S. Early lactate area scores and serial blood lactate levels as prognostic markers for patients with septic shock: a systematic review. *Infect Dis.* 2020;52(7):451–63.
64. Levitt DG, Levitt JE, Levitt MD. Quantitative Assessment of Blood Lactate in Shock: Measure of Hypoxia or Beneficial Energy Source. *Biomed Res Int.*

- 2020;1–24.
65. Johnson MC, Alarhayem A, Convertino V, Carter R, Chung K, Stewart R, et al. Comparison of compensatory reserve and arterial lactate as markers of shock and resuscitation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;83(4):603–8.
66. Heldeweg MLA, Langer T, Duška F. Guiding resuscitation in shock: base excess or lactate? *Crit Care*. 2024;28(1):4–5.
67. Heldeweg MLA, Langer T, Duška F. Guiding resuscitation in shock: base excess or lactate? *Crit Care*. 2024;28(1):4–5.
68. Kattan E, Hernández G. The role of peripheral perfusion markers and lactate in septic shock resuscitation. *Journal of Intensive Medicine*. 2022;2(1):17–21.
79. Johnson MC, Alarhayem A, Convertino V, Carter R, Chung K, Stewart R, et al. Comparison of compensatory reserve and arterial lactate as markers of shock and resuscitation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;83(4):603–8.
70. Soller B, Zou F, Prince MD, Dubick MA, Sondeen JL. Comparison of noninvasive ph and blood lactate as predictors of mortality in a swine hemorrhagic shock with restricted volume resuscitation model. *Shock*. 2015;44:90–5.
71. Sohn CH, Kim YJ, Seo DW, Won HS, Shim JY, Lim KS, et al. Blood lactate concentration and shock index associated with massive transfusion in emergency department patients with primary postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2018;121(2):378–83.
72. Khodashahi R, Sarjamee S. Early lactate area scores and serial blood lactate levels as prognostic markers for patients with septic shock: a systematic review. *Infect Dis*. 2020;52(7):451–63.
73. Dubin A, Silva C, Calvo G, Valli J, Fariña O, Estenssoro E, et al. End-tidal CO2 pressure in the monitoring of cardiac output during canine hemorrhagic shock. *J Crit Care*. 1990;5(1):42–6.
74. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation*. 1986;74(5):1071–4.
75. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please “mind the gap”! Vol. 39, *Intensive care medicine*. United States; 2013. p. 1653–5.
76. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005;31(6):818–22.
77. Nassar B, Badr M, Van Grunderbeeck N, Temime J, Pepy F, Gasan G, et al. Central venous-to-arterial PCO(2) difference as a marker to identify fluid responsiveness in septic shock. *Sci Rep*. 2021;11(1):17256.
78. Saludes P, Proença L, Gruartmoner G, Enseñat L, Pérez-Madrugal A, Espinal C, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference and the effect of venous hyperoxia: A limiting factor, or an additional marker of severity in shock? *J Clin Monit Comput*. 2017;31(6):1203–11.
89. Valenzuela Espinoza ED, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Furche M, Motta

- MF, Risso Vazquez A, et al. Effects of short-term hyperoxia on systemic hemodynamics, oxygen transport, and microcirculation: An observational study in patients with septic shock and healthy volunteers. *J Crit Care*. 2019;53:62–8.
80. Dubin A, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Risso Vazquez A, Enrico C. Poor agreement in the calculation of venoarterial PCO₂ to arteriovenous O₂ content difference ratio using central and mixed venous blood samples in septic patients. *J Crit Care*. 2018;48:445–50.
 81. Dubin A, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Martins E, Canales HS, Canullán C, et al. Venoarterial PCO₂-to-arteriovenous oxygen content difference ratio is a poor surrogate for anaerobic metabolism in hemodilution: an experimental study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):65.
 82. Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parviainen I, Takala J. The Haldane effect--an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO₂ gradients? *Br J Anaesth*. 1999;83(5):740–6.
 83. Cherniack NS, Longobardo GS. Oxygen and carbon dioxide gas stores of the body. *Physiol Rev*. 1970;50(2):196–243.
 84. Caminos Eguillor JF, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Buscetti MG, Canales HS, Lattanzio B, et al. Effects of Systemic Hypothermia on Microcirculation in Conditions of Hemodynamic Stability and in Hemorrhagic Shock. *Shock*. 2021;55(5):686–92.
 85. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2015;19(1):126.
 86. Elmer J, Jeong K, Abebe KZ, Francis X, Murugan R, Callaway CW, et al. Serum NGAL predicts survival after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2016;44(1):111–9.
 87. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):1–23.
 88. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):1–23.
 89. Dufour-Gaume F, Frescaline N, Cardona V, Prat NJ. Danger signals in traumatic hemorrhagic shock and new lines for clinical applications. *Front Physiol*. 2023;13(January):1–13.
 90. Dufour-Gaume F, Frescaline N, Cardona V, Prat NJ. Danger signals in traumatic hemorrhagic shock and new lines for clinical applications. *Front Physiol*. 2023;13(January):1–13.
 91. Khawaja S, Jafri L, Siddiqui I, Hashmi M, Ghani F. The utility of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. *Biomark Res*. 2019;7(1):10–5.
 92. Voth M, Verboket R, Henrich D, Marzi I. L-FABP and NGAL are novel biomarkers for detection of abdominal injury and hemorrhagic shock. *Injury*.

- 2023;54(5):1246–56.
93. Vincent JL, e Silva AQ, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. Vol. 20, Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2016.
 94. Bakker J, Nijsten WN, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients [Internet]. 2013. Available from: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/3/1/12>
 95. Abdullah G, Nadeem MA, Sikandar K, Sheharyar M, Shahid HK, Sakrani RA, et al. Comparison of fluid resuscitation strategies in hemorrhagic shock: Crystalloid vs Blood products [Internet]. 2025. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.03.17.25324130>
 96. Haase M, Haase-Fielitz A. Can novel biomarkers complement best possible clinical assessment for early acute kidney injury diagnosis? Vol. 58, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2011. p. 2310–2.
 97. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A promising biomarker for human acute kidney injury. Vol. 4, Biomarkers in Medicine. 2010. p. 265–80.
 98. Keitel J, Hussmann B, Lendemans S, De Groot H, Rohrig R. Comparison of Malated Ringer's with Two Other Balanced Crystalloid Solutions in Resuscitation of Both Severe and Moderate Hemorrhagic Shock in Rats. Biomed Res Int. 2015;2015.
 99. Zhang Y ming, Gao B, Wang J uan, Sun X de, Liu X wen. Effect of Hypotensive Resuscitation with a Novel Combination of Fluids in a Rabbit Model of Uncontrolled Hemorrhagic Shock. PLoS One. 2013;8(6).
 100. Hussmann B, Lendemans S, De Groot H, Rohrig R. Volume replacement with Ringer-lactate is detrimental in severe hemorrhagic shock but protective in moderate hemorrhagic shock: studies in a rat model [Internet]. 2014. Available from: <http://ccforum.com/content/18/1/R5>
 101. Béchir M, Puhan MA, Fasshauer M, Schuepbach RA, Stocker R, Neff TA. Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial [Internet]. 2013. Available from: <http://ccforum.com/content/17/6/R299>
 102. Tyagi A, Verma G, Luthra A et al. Risk of early postoperative acute kidney injury with stroke volume variation-guided tetrastarch versus Ringer's lactate. Saudi J Anaesth. 2019;13:9–15.
 103. Wu X, Li Z, Chen W, Wen D, Zhang Z, Xiong XM. The influence of different resuscitation solution on lactic acid accumulation after hemorrhagic shock: a network meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(15):6707–17.
 104. Wu CY, Chan KC, Cheng YJ, Yeh YC, Chien CT. Effects of different types of fluid resuscitation for hemorrhagic shock on splanchnic organ microcirculation and renal reactive oxygen species formation. Crit Care. 2015;19(1).
 105. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). Int J Mol Sci. 2023;24(13):10470.

106. Skrypnyk NI, Gist KM, Okamura K, Montford JR, You Z, Yang H, et al. IL-6-mediated hepatocyte production is the primary source of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin during acute kidney injury. *Kidney Int.* 2020;97(5):966–79.
107. Voth M, Verboket R, Henrich D, Marzi I. L-FABP and NGAL are novel biomarkers for detection of abdominal injury and hemorrhagic shock. *Injury.* 2023;54(5):1246–56.
108. Dufour-Gaume F, Frescaline N, Cardona V, Prat NJ. Danger signals in traumatic hemorrhagic shock and new lines for clinical applications. *Front Physiol.* 2023;13.
109. Muchtar F, Arif SK, Tanra AH, Santoso A, Wiryana M, Bukhari A, et al. Comparison of the resuscitative effects between lactated ringer and lactated ringer/hydroxyethyl starch 6% (200/0.5) combination to serum lactate level in hemorrhagic shock in *Lepus nigricollis* rabbits. *Critical Care and Shouck Journal.* 2020;23:287–97.
110. Tyagi A, Verma G, Luthra A, Lahan S, Das S, Rai G, et al. Risk of early postoperative acute kidney injury with stroke volume variation-guided tetrastarch versus Ringer's lactate. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(1):9–15.
111. Duncan AE, Jia Y, Soltesz E, Leung S, Yilmaz HO, Mao G, et al. Effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on kidney and haemostatic function in cardiac surgical patients: a randomised controlled trial. *Anaesthesia.* 2020;75(9):1180–90.
112. Bradley CR, Bragg DD, Cox EF, El-Sharkawy AM, Buchanan CE, Chowdhury AH, et al. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of isoeffective and isovolumetric intravenous crystalloid and gelatin on blood volume, and renal and cardiac hemodynamics. *Clinical Nutrition.* 2020;39(7):2070–9.
113. Ziebart A, Ruemmler R, Möllmann C, Kamuf J, Garcia-Bardon A, Thal SC, et al. Fluid resuscitation-related coagulation impairment in a porcine hemorrhagic shock model. *PeerJ.* 2020;8:e8399.
114. Smart L, Boyd C, Litton E, Pavey W, Vlaskovsky P, Ali U, et al. A randomised controlled trial of succinylated gelatin (4%) fluid on urinary acute kidney injury biomarkers in cardiac surgical patients. *Intensive Care Med Exp.* 2021;9(1):48.
115. Boyd CJ, Claus MA, Rasis AL, Cianciolo R, Bosio E, Hosgood G, et al. Evaluation of biomarkers of kidney injury following 4% succinylated gelatin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 administration in a canine hemorrhagic shock model. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 2019;29(2):132–42.