

Kebutuhan Optimal Cairan Ringer Laktat untuk Resusitasi Terbatas (Permissive Hypotension) pada Syok Perdarahan Berat yang Menimbulkan Kenaikan Laktat Darah Paling Minimal

The Optimum Need of Ringer Lactat Fluid for Limited Resuscitation (Permissive Hypotension) in Heavy Bleeding Shock wich Causes the Most Minimum Increase of Blood Lactate

Dewangga Ario, Vicky Sumarki Budipramana

Departemen/SMF Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Pendahuluan: Syok perdarahan berat merupakan komplikasi yang sering didapatkan pada trauma. Penatalaksanaan cairan pada syok perdarahan berat adalah dengan melakukan resusitasi agresif dengan memberikan kristaloid sejumlah 3x lipat dari estimate blood loss. Namun resusitasi agresif ini memiliki beberapa kerugian yaitu terjadinya rebleeding, koagulopati, hipotermia, serta cedera reperfusi. Pada dekade terakhir, prinsip penatalaksanaan ini mulai berubah dengan adanya konsep resusitasi terbatas (permissive hypotension) dengan memberikan cairan minimal yang sudah memberikan perfusi jaringan yang cukup. Laktat darah digunakan untuk menentukan resusitasi hipotensif yang adekuat. Namun, berapa jumlah cairan minimal yang harus diberikan pada syok perdarahan berat yang dapat memberikan perfusi jaringan yang cukup sehingga tercapai tujuan dari resusitasi hipotensif?

Tujuan: Menentukan kebutuhan optimal cairan ringer laktat untuk resusitasi terbatas yang diberikan pada syok perdarahan berat yang menimbulkan kenaikan laktat darah paling minimal pada kelompok perlakuan tertentu.

Metode: Studi eksperimental pada 6 kelompok kelinci yang dibuat mengalami syok perdarahan berat (diambil darah sebanyak 30% EBV), di mana kehilangan darah akan diresusitasi dengan jumlah cairan ringer laktat yang berbeda berdasarkan kelompoknya (100%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%). Setelah 4 jam paska resusitasi, darah vena diperiksa kadar laktat darahnya.

Hasil: Pemberian RL sebanyak 60% dari resusitasi agresif (100%) memberikan nilai laktat terkecil dengan mean 2.75 mmol/l ($p < 0.05$); mean pada RL 100% yaitu 7,35 mmol/l; 70% = 4,25 mmol/l; 50% = 6,38 mmol/l; 40% = 18,45 mmol/l; 30% = 20,23 mmol/l (anova, ($p < 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan signifikan antara pemberian RL 60% dengan 70%, namun didapatkan perbedaan signifikan pemberian RL 60% dengan 50% (LSD, $p < 0,05$). Kadar laktat 7,60 mmol/l sebagai cut off outcome mortalitas setelah 4 jam paska perlakuan dengan sensitivitas 87,5% dan spesifitas 100% (ROC, $p < 0,05$).

Kata kunci: resusitasi terbatas, laktat darah, cairan ringer laktat, syok, perdarahan berat

ABSTRACT

Introduction: Severe haemorrhagic shock is common complication in trauma. Fluid resuscitation in severe haemorrhagic shock aims to perform aggressive resuscitation with crystalloid solution provide a number of three times the estimate blood loss. However, aggressive resuscitation has several disadvantages resulting rebleeding, coagulopathy, hypothermia, and reperfusion injury. In the last decade, the principle of management is changing with the concept of hypotensive resuscitation (permissive hypotension) which is giving minimal fluid provides adequate tissue perfusion. Blood lactate is used to determine the adequate hypotensive resuscitation. However, minimal amount of hypotensive resuscitation should be given to the severe haemorrhagic shock that provides adequate tissue perfusion remains a question.

Objective: Determining the optimal needs of Ringer lactate solution for hypotensive resuscitation in severe haemorrhagic shock cause minimal elevation of blood lactate in particular treatment group.

Methods: Experimental studies on rabbits made of 6 groups experiencing severe haemorrhagic shock (blood was taken by 30% EBV), which blood loss resuscitated with different volume lactated ringer's fluid based group (100%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%). Four hours post-resuscitation, venous blood lactate levels checked.

Results: Giving RL as much as 60% of aggressive resuscitation (100%) gives the smallest value with mean lactate 2.75mmol/l ($p < 0.05$); mean in RL 100% of 7.35 mmol/l; 70% = 4.25mmol/l; 50% = 6.38 mmol/l; 40% = 18.45mmol/l; 30% = 20.23 mmol/l (ANOVA, $p < 0.05$). No significant differences between the provision of RL 60% to 70%, but found significant differences of RL 60% to 50% (LSD $p < 0.05$). Lactate levels of 7.60mmol/l as the cut-off outcome mortality after 4 hours post-treatment with 87.5% sensitivity and 100% specificity (ROC, $p < 0.05$).

Keywords: permissive hypotension, blood lactate, lactated ringer's solution, severe haemorrhagic shock

PENDAHULUAN

Perdarahan merupakan komplikasi terbesar pada trauma. Perdarahan yang menimbulkan gangguan sirkulasi secara klinis dikenal dengan syok.⁽¹⁾ Perdarahan berat adalah perdarahan yang mengakibatkan kehilangan darah sebanyak 30% atau lebih dari *estimate blood volume*.¹ Penatalaksanaan cairan pada syok perdarahan berat adalah dengan melakukan resusitasi agresif/resusitasi standar (*massive resuscitation*) untuk mengganti cairan yang hilang dengan menggunakan kristaloid dengan pemberian 3× lipat dari *estimate blood loss*. Hal ini dikenal dengan 'hukum 3 untuk 1' ('3 for 1 rule'). Dasar pemikiran pada resusitasi ini adalah cairan kristaloid memiliki partikel molekul kecil yang relatif berdifusi keluar dari intravaskuler ke interstitial, sehingga dianggap hanya 25% atau kurang lebih 1/3 dari cairan kristaloid yang bertahan dalam intravaskuler.¹ Namun resusitasi agresif ini memiliki beberapa kerugian yaitu mengakibatkan terjadinya *rebleeding*, koagulopati, hipotermia, serta cedera reperfusi. Pada dekade terakhir, prinsip penatalaksanaan ini mulai berubah dengan adanya konsep resusitasi hipotensif/resusitasi terbatas (*permissive hypotension*) di mana pemberian cairan tidak dilakukan secara agresif, namun dengan pemberian cairan minimal yang sudah memberikan perfusi jaringan yang cukup, sehingga tidak terjadi hal yang merugikan seperti yang diakibatkan oleh resusitasi agresif.^{2,3,4,5} Namun, berapa jumlah cairan minimal yang harus diberikan pada syok perdarahan berat yang dapat memberikan perfusi jaringan yang cukup sehingga tercapai tujuan dari resusitasi hipotensif? Hal ini yang masih menjadi perdebatan.

Resusitasi hipotensif/resusitasi terbatas merupakan suatu tindakan pemberian resusitasi cairan yang diberikan pada pasien trauma dengan syok perdarahan yang bertujuan mengembalikan volume darah untuk mencukupi perfusi organ-organ vital (jantung, otak), dan menghindari kehilangan darah lebih lanjut.² Sedangkan pada resusitasi agresif, dilakukan penggantian dengan cairan kristaloid sebanyak 3 kali dari perkiraan volume kehilangannya (*estimate blood loss*) yang bertujuan mengembalikan darah yang hilang menjadi '*normovolemik*'.² Resusitasi agresif pada trauma berat, memberikan dampak yang merugikan, yaitu terbentuknya perdarahan ulang (*rebleeding*) akibat pecahnya bekuan-bekuan darah yang terbentuk karena efek dilusi, cedera reperfusi akibat terlepasnya produk-produk metabolisme ke sirkulasi sistemik yang terperangkap pada saat terjadi gangguan perfusi, hipotermia serta koagulopati yang diakibatkan kebocoran endotel sehingga terlepasnya faktor pembekuan darah.⁵ Kondisi syok sendiri

menyebabkan metabolisme yang semula aerobik, berubah menjadi anaerobik, menghasilkan asam laktat dan 2 molekul ATP. Asam laktat yang bertumpuk akan menimbulkan asidosis metabolik, merusak fungsi membran sel yang berakhir dengan kematian sel tersebut.^{6,7} Hiperlaktatemia diperberat oleh kondisi di atas. Hal ini yang menjadi dasar pemikiran bahwa dengan pemberian resusitasi terbatas perfusi jaringan sudah terpenuhi, sedangkan dampak merugikan dari jumlah pemberian cairan yang berlebihan pada resusitasi agresif tidak terjadi.

Penelitian Soucy (1999) pada tikus menunjukkan hasil yang signifikan dari resusitasi terbatas melalui pemberian volume sebanyak 29% dari resusitasi agresif dengan *survival rate* pada resusitasi terbatas lebih tinggi yaitu 60% vs 28,6%.⁸ Sedangkan Bickell (1994) melakukan penelitian pada manusia mengatakan bahwa resusitasi terbatas dengan jumlah sebanyak 71% dari resusitasi agresif lebih menguntungkan dibandingkan dengan agresif resusitasi dari segi *survival* (70% vs 62%), lama rawat inap (11 ± 19 vs 14 ± 24 hari), dan lama perawatan ICU (7 ± 11 vs 8 ± 16 hari).⁽⁹⁾ Mapstone (2003) melakukan penelitian pada tikus dengan perbandingan mortalitas yang lebih rendah pada resusitasi terbatas dibandingkan resusitasi agresif (37% vs 69%).¹⁰ Kwan (2003) meneliti perbandingan faal koagulasi pada manusia, didapatkan PPT dan APTT 14,8 & 47,3 detik pada resusitasi agresif dengan 13,9 & 35,1 detik pada resusitasi terbatas.¹¹ Pada penelitian ini resusitasi terbatas yang diberikan akan dinilai kecukupan perfusi jaringannya dengan memeriksakan kadar laktat darah, di mana hasil tersebut akan menggambarkan terjadi atau tidaknya hipoksia di tingkat sel, yang belum pernah dipaparkan pada penelitian sebelumnya, sehingga penelitian ini diharapkan lebih spesifik dalam menilai kecukupan resusitasi terbatas dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Di samping itu, pada penelitian sebelumnya belum dapat ditentukan jumlah dari resusitasi terbatas yang diberikan untuk memberikan hasil paling baik. Sedangkan pada penelitian ini akan dilakukan titrasi dari resusitasi terbatas dengan jumlah yang berbeda sampai didapatkan hasil laktat yang terbaik.

Untuk mengetahui kebutuhan minimal cairan kristaloid pada resusitasi terbatas, dilakukan penelitian pada binatang kelinci yang dibuat mengalami syok perdarahan berat dengan melakukan aspirasi pada daun telinga kelinci sebanyak 30% dari volume darah kelinci (*estimate blood volume*). Perlakuan ini dilakukan pada 6 kelompok kelinci dengan kondisi awal yang seragam, di mana kehilangan cairan akan diganti dengan resusitasi agresif dengan perbandingan 3:1 (kelompok I), kelompok II diberikan cairan sejumlah 70%

volume dari jumlah volume kelompok ke I; kelompok III diberikan cairan sejumlah 60% dari volume kelompok I, kelompok IV diberikan cairan sejumlah 50% dari volume kelompok I, kelompok V diberikan cairan sejumlah 40% dari volume kelompok I, dan kelompok VI diberikan cairan sejumlah 30% dari volume kelompok I. Setelah 4 jam pasca resusitasi, darah vena diperiksa kadar laktat darahnya. Dalam hal ini pemeriksaan laktat darah yang merupakan parameter global terjadinya hipoksia jaringan menjadi pilihan untuk menentukan resusitasi hipotensif yang adekuat. Dengan demikian penelitian tersebut bertujuan untuk menentukan kelompok perlakuan tertentu yang akan menghasilkan kebutuhan optimal cairan ringer laktat untuk resusitasi terbatas pada syok perdarahan berat yang menimbulkan kenaikan laktat darah paling minimal.

METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan studi *randomized control group post test only design* dengan menggunakan binatang coba kelinci (*Oryctolagus cuniculus*).³⁹ Kelinci coba tersebut dengan berat badan 1500–2000 gram, berjenis kelamin jantan, mendapat sertifikat bebas penyakit dari dinas peternakan. Kelinci coba tersebut mendapat jenis dan jumlah diet yang sama selama penelitian. Perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus Federer,³⁹ sehingga didapatkan $n = 4$ untuk masing-masing grup perlakuan, dengan total jumlah sampel minimal adalah 24 ekor, untuk 6 grup perlakuan.

Kelinci coba akan dibagi menjadi 6 grup, grup 1 sebagai kontrol dilakukan aspirasi darah dari vena marginalis di telinga dengan volume yang menyebabkan syok berat, yaitu kehilangan darah sebanyak 30% dari *estimate blood volume* (EBV) pada kelinci, kemudian dihitung volume perdarahannya/*estimate blood loss* (EBL) dan diganti dengan pemberian cairan ringer laktat dengan perbandingan 1:3 sesuai standard ATLS. Grup 2 dengan perlakuan yang sama kemudian EBL diganti dengan cairan dengan volume sebanyak 70% dari volume grup 1. Grup 3 dengan perlakuan yang sama kemudian EBL diganti dengan cairan dengan volume sebanyak 60% dari volume grup 1. Grup 4 dengan perlakuan yang sama kemudian EBL diganti dengan cairan dengan volume sebanyak 50% dari grup 1. Grup 4 dengan perlakuan yang sama kemudian EBL diganti dengan cairan dengan volume sebanyak 50% dari grup 1. Grup 5 dengan perlakuan yang sama kemudian EBL diganti dengan cairan dengan volume sebanyak 40% dari grup 1. Grup 6 dengan perlakuan yang sama kemudian EBL diganti dengan cairan dengan volume sebanyak 30% dari grup 1. Masing-masing penggantian cairan menggunakan cairan kristaloid isotonik yaitu ringer laktat (RL) dengan cara diinfuskan intravena dari vena marginalis di telinga.⁴⁰

Fisik semua kelinci dalam keadaan sehat, kemudian diadaptasikan dalam kandang selama 3 hari pada suhu ruangan 25–31° C, mendapat makanan yang cukup, karena kelinci peka terhadap perubahan lingkungan dan

makanan. Selama adaptasi tersebut dilakukan pengukuran berat badan.

Peralatan dan bahan yang dibutuhkan adalah: povidone iodine 10%, panci atau bak alat, meja dan perlak, spuit 10 cc dan spuit 5 cc, alkohol 70%, duk lubang, sarung tangan, kasa. Serta untuk pengukuran laktat digunakan *portable lactate meter accutrend®*. Dari penelitian-penelitian sebelumnya alat ini memiliki sensitivitas 84–95%, serta spesifisitas 68–98%.⁴⁵ Semua alat bahan untuk tindakan dalam keadaan steril.

Kelinci dilakukan aspirasi pada vena marginalis di daun telinga sejumlah 30% volume darah dari total volume darah perkiraan (*estimate blood volume*) kelinci. EBV kelinci adalah 5–8% dari berat badan kelinci (rata-rata 6%). Atau sekitar 56 cc per kg BB.⁴⁶ Perlakuan ini dilakukan pada ke-6 kelompok kelinci. Tindakan selanjutnya adalah memberikan infus intravena melalui vena marginalis di telinga. Infus RL diberikan sejumlah tiga kali lipat dari total kehilangan darah yang diambil dari telinga (rule 1:3) sebagai kontrol (kelompok I); kelompok II diberikan infus RL sejumlah 70% volume dari jumlah pemberian volume kelompok ke I; kelompok III diberikan infus RL sejumlah 60% volume dari jumlah pemberian volume kelompok I; kelompok IV diberikan infus RL sejumlah 50% volume dari jumlah pemberian volume kelompok I, kelompok V diberikan infus RL sejumlah 40% volume dari jumlah pemberian volume kelompok I, kelompok VI diberikan infus RL sejumlah 30% volume dari jumlah pemberian volume kelompok I. Setelah 4 jam pasca resusitasi, ambil darah vena masing-masing kelinci untuk diperiksa kadar laktat darahnya. Kemudian hasil pemeriksaan dicatat dan dibandingkan. Kelinci coba mati pada saat resusitasi atau sebelum mencapai waktu 4 jam setelah resusitasi tidak dimasukkan dalam sampel yang dianalisa. Pada penelitian ini, pemeriksaan laktat darah dilakukan setelah 4 jam pasca resusitasi, dengan pertimbangan dari penelitian pendahuluan yang dilakukan, kadar laktat darah mulai meningkat 3–4 jam pasca kehilangan darah.⁴¹ Selain itu didapatkan *clearance* laktat hasil dari metabolisme hepar akan mengurangi kadar laktat dalam darah sebesar 95% dalam waktu 1 jam 15 menit.^{42,43} Kadar laktat darah kelinci, normal berkisar 0,5–2,5 mmol/L.⁴⁰

Data penelitian dikumpulkan dalam suatu formulir penelitian yang telah disiapkan, data dikelompokkan ke dalam 4 interval, yaitu kadar laktat darah normal (0,5–2,5 mmol/L), hiperlaktatemia ringan (> 2,5–4 mmol/L), hiperlaktatemia sedang (> 4–5 mmol/L) dan hiperlaktatemia berat (> 5 mmol/L). Data kemudian di-entrykan menggunakan *software* SPSS versi 11.5. Analisis data dengan cara deskriptif, dengan menampilkan tabel distribusi frekuensi. Hasil pemeriksaan laktat dianalisis dengan uji statistik *One Way-ANOVA* untuk membandingkan seluruh grup perlakuan. Kemudian untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok digunakan uji *Least Significance Difference (LSD)*.⁴⁴ Untuk semua uji statistik, hasil p kurang dari 0,05 ($p < 0,05$) untuk dapat dikatakan signifikan.

HASIL

Berat Badan, Estimate blood volume (EBV), dan Estimate blood loss (EBL)

Pada penelitian ini sampel penelitian digunakan kelinci coba dengan berat badan antara 1500–2000 g. Untuk mengurangi kemungkinan pengaruh berat badan yang berbeda terhadap hasil penelitian dilakukan uji homogenitas dengan *Kruskal Wallis* oleh karena distribusi data pada salah satu kelompok kelinci menunjukkan distribusi yang tidak normal. Begitu juga uji homogenitas EBV dan EBL menggunakan *Kruskal Wallis*. Hasil uji dikatakan homogen bila $p > 0,05$ atau dengan kata lain tidak signifikan yang artinya tidak ada perbedaan dari berat badan, EBV dan EBL pada masing-masing kelompok. Hasil uji dari mean berat badan masing-masing kelompok menunjukkan hasil yang homogen atau tidak ada perbedaan dengan $p = 0,9$ ($> 0,05$). EBV dari 24 kelinci coba tersebut juga menunjukkan tidak ada perbedaan atau homogen dengan $p = 0,9$ ($> 0,05$). Hasil dari uji *kruskall Wallis* untuk EBL juga menunjukkan tidak ada perbedaan atau homogen pada ke-24 kelinci coba dengan $p = 0,931$ ($p > 0,05$).

Kadar Laktat Darah

Pada penelitian ini akan ditentukan jumlah optimal resusitasi terbatas (*permissive hypotension*) yang diberikan pada kelinci yang mengalami syok perdarahan berat sesuai jumlah kehilangan darahnya (EBL) berdasarkan berat badannya yang akan menghasilkan nilai laktat terbaik. Jumlah resusitasi terbatas dinyatakan dalam persentase di mana pemberian sejumlah 100% adalah resusitasi kontrol yaitu pemberian sebanyak 3 kali lipat dari jumlah kehilangan darahnya. Sedangkan berturut-turut 70%, 60%, 50%, 40%, 30% adalah sejumlah persentase resusitasi dari resusitasi kontrol tersebut. Nilai laktat darah diukur 4 jam paska resusitasi dengan menggunakan *portable lactate meter accutrend®*. Nilai laktat darah pada masing-masing kelompok akan dihitung *mean*-nya. Kemudian *mean* pada tiap-tiap kelompok akan diuji nilai laktat yang terbaik, dalam hal ini yang menimbulkan kenaikan laktat paling minimal dengan menggunakan uji *one-way Anova*. Hasil $p < 0,05$ dinyatakan signifikan.

Dari tabel uji Anova tersebut disimpulkan bahwa pemberian resusitasi terbatas sebanyak 60% dari resusitasi kontrol/resusitasi agresif (100%) akan memberikan nilai laktat terbaik (kenaikan paling minimal) dengan mean laktat 2,75 mmol/l atau termasuk dalam kategori hiperlaktatemia ringan ($p = 0,000$). Sedangkan berturut-turut pemberian resusitasi 70% dengan mean laktat 4,25 mmol/l (hiperlaktatemia sedang); resusitasi 50% dengan mean laktat 6,38 mmol/l; resusitasi 100% dengan mean laktat 7,35 mmol/l; resusitasi 40% dengan mean laktat 18,45 mmol/l; dan resusitasi 30% dengan mean laktat 20,23 mmol/l, semuanya dengan hiperlaktatemia berat ($p = 0,000$).

Pada uji *one way anova* hanya dapat ditentukan nilai laktat terbaik dan menentukan ranking dari seluruh

kelompok. Sedangkan signifikansi antara kelompok satu dengan yang lainnya diuji dengan uji lanjutan yaitu LSD (*least significance difference*). $P < 0,05$ dinyatakan signifikan. Dari hasil uji LSD tidak didapatkan perbedaan bermakna antara pemberian resusitasi terbatas yang paling optimal yang menimbulkan kenaikan laktat paling minimal, yaitu sejumlah 60% dengan peringkat kedua, yaitu 70% ($p = 0,384$). Sedangkan pemberian resusitasi terbatas sejumlah 60% menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan pemberian 50% ($p = 0,045$); berbeda bermakna juga dengan pemberian 100% ($p = 0,013$); berbeda bermakna dengan pemberian 40% ($p = 0,000$); dan berbeda bermakna dengan pemberian 30% ($p = 0,000$).

Outcome

Dari 24 kelinci coba yang dilakukan perlakuan didapatkan 8 kelinci coba (33,3%) mati dalam waktu 4 jam paska perlakuan. Sedangkan 16 kelinci lainnya (66,7%) hidup sampai dengan 24 jam paska perlakuan. Dari 8 kelinci yang mati, 4 kelinci (16,7%) merupakan kelompok yang mendapat resusitasi terbatas sebanyak 40%, dan 4 kelinci lainnya (16,7%) mendapat resusitasi terbatas sebanyak 30%.

Hasil perhitungan nilai laktat terhadap *outcome* dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), beserta nilai *cut off*, nilai sensitivitas, spesifisitas, pada interval kepercayaan 95%. Gambar 10 menunjukkan kurva ROC untuk kadar laktat dengan *Area Under Curve* (AUC) sebesar 1.000 (Interval kepercayaan 95%, 1.000–1.000). Nilai *cut off* berdasarkan kurva ROC kadar laktat yang diprediksi menimbulkan kematian yaitu 7.60 mmol/l diperoleh sensitivitas sebesar 87.5% dan spesifisitas sebesar 100%.

DISKUSI

Pada syok perdarahan berat dan telah berlangsung lama (lebih dari 2 jam) maka akan terjadi dekompensasi, yaitu terjadinya penurunan atau kegagalan fungsi jantung sebagai akibat terlepasnya *toxic peptide* yang terbentuk akibat iskemik jaringan dan akibat asidosis metabolik.^{37,47} Tujuan utama pemberian resusitasi cairan yang sesegera mungkin, berguna untuk mencegah atau menghambat rangkaian kejadian yang mengarah kepada *decompensation and irreversibility in severe and prolonged shock*.⁴⁷ Akan tetapi tindakan resusitasi masif/agresif, atau resusitasi yang bertujuan mengembalikan volume darah menjadi 'normovolemik', akan berakibat terjadinya cedera reperfusi dengan produk akhir berupa *multi organ dysfunction* atau *failure*, iskemia berkepanjangan, dan gangguan metabolisme seluler.^{5,37,47} Di samping itu resusitasi masif menyebabkan perdarahan terus berlangsung akibat efek dilusi; hipotermia serta koagulopati. Semua hal tersebut akan berakibat pada hipoksia dan iskemia yang berkepanjangan di tingkat seluler. Laktat merupakan parameter sistemik yang menggambarkan terjadinya hipoksia dan iskemia

di tingkat seluler.¹³ Sintesis laktat di dalam sitoplasma meningkat apabila kecepatan terbentuknya piruvat melebihi kemampuan mitokondria dalam melakukan metabolisme aerobik sebagai akibat dari kondisi iskemia dan hipoksia akibat turunnya oksigen *delivery*.^{18,24,47} Dengan demikian disepakati kadar laktat darah paralel dengan: *total oxygen debt*, *magnitude of hypoperfusion*, dan beratnya syok.⁴⁷

Penelitian ini menunjukkan bahwa resusitasi cairan yang menghasilkan nilai laktat terbaik/menimbulkan kenaikan laktat paling minimal adalah kelompok yang mendapatkan resusitasi terbatas (*permissive hypotension*) sejumlah 60% dari resusitasi standar (resusitasi yang menggunakan cairan sejumlah 3 kali lipat dari *estimate blood loss*/resusitasi dengan menggunakan standard ATLS) yang dalam penelitian ini merupakan kelompok kontrol yang mendapat resusitasi 100%. Hasil ini menunjukkan bahwa dengan pemberian resusitasi cairan RL sejumlah 60% (mean laktat 2,75 mmol/l) memberikan perfusi jaringan yang lebih baik bila dibandingkan dengan pemberian resusitasi RL kelompok kontrol (100%, mean laktat 7,35 mmol/l). Kelompok resusitasi terbatas 70% (mean laktat 4,25 mmol/l) dan 50% (mean laktat 6,38 mmol/l) juga memberikan nilai laktat yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian resusitasi agresif (100%). Hal ini sesuai dengan teori bahwa dengan resusitasi terbatas sejumlah tertentu memberikan *outcome* yang lebih baik bila dibandingkan resusitasi agresif oleh karena perfusi organ-organ vital sudah terpenuhi sedangkan efek merugikan dari resusitasi agresif tidak terjadi.^{2,3,4,5}

Studi Handrigan *et al.* (2004) pada tikus menunjukkan *survival* yang lebih tinggi pada resusitasi hipotensif menggunakan RL sejumlah 59% dari jumlah RL resusitasi agresif (1.9:3.2) ml.³⁸ Studi lain, Bickell *et al.* (1994) melakukan penelitian pada manusia dengan memberikan resusitasi hipotensif sebanyak 71% dari resusitasi standar memberikan *outcome* yang lebih baik pada resusitasi hipotensif yaitu *survival* (70% vs 62%), lama perawatan ICU (7 ± 11 vs 8 ± 16) hari, dan lama rawat inap (11 ± 19 vs 14 ± 24) hari.⁹ Studi lain lagi, Mapstone *et al.* (2003) memberikan resusitasi hipotensif pada perdarahan berat ternyata memberikan hasil mortalitas yang lebih rendah bila dibandingkan dengan resusitasi agresif (37% vs 69%).¹⁰ Sedangkan kelompok 40% (mean laktat 18.45 mmol/l) dan 30% (mean laktat 20.23 mmol/l) menunjukkan nilai laktat darah yang tinggi, disebabkan tidak terpenuhinya perfusi organ-organ vital, sehingga hipoksia dan iskemia jaringan tidak terkoreksi yang berakibat *uncompensated* dan *irreversible shock*. Hasil *mean* laktat pada kelompok 60% adalah sebesar 2,75 mmol/l atau termasuk dalam hiperlaktatemia ringan (*one way anova*, $p = 0.000$). Meskipun nilai laktat pada kelompok 60% (mean 2,75 mmol/l) lebih baik dibandingkan peringkat kedua yaitu kelompok 70% (mean 4,25 mmol/l), namun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik di antara kedua kelompok tersebut (LSD, $p = 0,384$). Sedangkan bila dibandingkan nilai laktat pada kelompok 60% dengan kelompok 100%,

50%, 40%, 30% didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik (LSD, $p < 0,05$).

Pada penelitian ini digunakan cairan kristaloid ringer laktat yang mengandung laktat eksogen 28 meq/l. Hal ini tidak berpengaruh pada hasil pengukuran laktat oleh karena berdasarkan teori hanya 25% cairan kristaloid yang bertahan di intravaskuler, sehingga laktat eksogen tersebut bisa diabaikan, bahkan pada pasien dengan gangguan klirens laktat.³⁴ Selain itu metabolisme laktat di hepar akan tetap berlangsung melalui siklus Cori yang akan menghasilkan piruvat serta glukoneogenesis yang menghasilkan glukosa oleh karena tidak ada kelainan pada hepar pada kelinci coba tersebut. Dari pustaka didapatkan *clearance* laktat hasil dari metabolisme hepar akan mengurangi kadar laktat dalam darah sebesar 95% dalam waktu 1 jam 15 menit, sehingga dapat disimpulkan setelah melewati waktu tersebut laktat darah yang diukur benar-benar berdasarkan ada atau tidaknya hipoksia akibat kecukupan resusitasi.^{42,43} Pada penelitian ini pengukuran laktat dilakukan 4 jam paska resusitasi.

Didwania *et al* (1997) melakukan studi acak prospektif, *double blinded* mengenai pemberian cairan ringer laktat terhadap hasil akhir laktat darah. Hasilnya, pemberian cairan ringer laktat sampai dengan 1000 ml tidak akan menyebabkan peningkatan laktat darah.³⁵

Pada penelitian ini didapatkan kadar laktat darah 7.60 mmol/l sebagai prediktor mortalitas (ROC, interval kepercayaan 95%) dengan sensitivitas 87,5% dan spesifisitas 100%. Dari teori yang dikemukakan oleh Hanafi B, Puspongoro AD didapatkan *occult hypoperfusion* atau hipoperfusi tersamar dengan *cut off* laktat 2,8 mmol/l.⁴⁷ Sedangkan nilai laktat yang merupakan hiperlaktatemia berat yaitu > 5 mmol/l, di mana pada kondisi tersebut terjadi asidosis laktat yang mengakibatkan mortalitas yang tinggi.^{7,18,21} Sehingga *cut off* laktat pada penelitian ini yaitu 7,60 mmol/l dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya mortalitas yang tinggi.

SIMPULAN

Kelompok resusitasi terbatas yang menimbulkan kenaikan laktat darah paling minimal adalah kelompok yang mendapatkan resusitasi cairan ringer laktat sejumlah 60% (mean laktat 2,75 mmol/l) dari kebutuhan resusitasi agresif/resusitasi kontrol (sesuai standard ATLS). Nilai laktat darah dengan *cut off* 7,60 mmol/l dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya mortalitas pada syok perdarahan berat yang mendapatkan resusitasi cairan ringer laktat dengan sensitivitas 87,5% dan spesifisitas 100%.

Pemberian resusitasi cairan pada syok perdarahan berat sebaiknya menggunakan resusitasi terbatas (*permissive hypotension*) untuk menghindari kerusakan sel lebih lanjut akibat mekanisme iskemia-reperfusi, *rebleeding*, hipotermia dan koagulopati. Pengukuran kadar laktat darah sebaiknya dilakukan secara rutin dan serial pada kasus syok

perdarahan berat sebelum, selama, dan sesudah resusitasi. Diharapkan ada penelitian lanjutan pada manusia dengan melakukan resusitasi terbatas (*permissive hypotension*) pada syok perdarahan berat dengan menggunakan cairan ringer laktat.

DAFTAR PUSTAKA

1. American College of Surgeons. ATLS, Advanced trauma life support program for doctors. American college of surgeons. 2007. p. 58, 89–132. ISBN 1-880696-31-6.
2. Deakin CD. Resuscitation of the patient with major trauma. In: Colquhoun MC, Handley AJ, Evans TR, editors. ABC of resuscitation. 5th ed. London: BMJ Publishing Group; 2004. p. 63–71.
3. Bongard F. Shock and resuscitation. In: Demetriades D, Asensio JA, editors. Trauma management. 1st ed. Texas: Landes Bioscience; 2000. p. 69–80.
4. Baskett JF, Nolan JP. Hypovolaemic shock. In: Driscoll P, Skinner D, Earlam R, editors. ABC of major trauma. 3rd ed. London: BMJ Publishing Group; 2002. p. 27–31.
5. Karnadihardja W. Damage control konvensional dan damage control resuscitation. In: Definitive surgical trauma care. Jakarta, Indonesia; 2010. hal. 1–11.
6. Lin E, Calvano ES, Lowry FS. The Systemic Response to Injury. In: Schwartz, Spencer et al, editors. Principles of Surgery, 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999. p. 3–51.
7. Nelson, David L, Michael M. Lehninger Principles of Biochemistry 4th ed. New York: W.H. Freeman and Company; 2005. p. 543.
8. Soucy DM, Malcolm BS, Hsia WC, Hagedorn FN, Fred N, Illner H, et al. The effects of varying fluid volume and rate of resuscitation during uncontrolled hemorrhage. The J. of trauma 1999; 46(2): 209–215.
9. Bickell. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. New Engl. J Med 1994; 331: 1105–09.
10. Mapstone J, Roberts I, Evans P. fluid resuscitation strategies: A systematic review of animal trials. J Trauma 2003; 55: 571–89.
11. Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; Issue 3. Art. No.: CD002245. DOI: 10.1002/14651858.CD002245.
12. Hammond J. Trauma: Priorities, controversies, and special situations. In: Norton AJ, Bollinger R, Chang EA, editors. Essential Practice of Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 247–57.
13. Harbrecht BG, Forsythe RM, Peitzman AB. Management of shock. In: Mattox KL, Feliciano D, editors. Trauma, 6th ed. McGraw-Hill; 2008. p. 638–57.
14. Jean VL. Circulation. In: Arthur B, Eugen F, editors. Multiple Organ Failure. New York: Springer-Verlag; 2000. p. 333–39.
15. Tobin JR, Wetzel RC. Shock and multi-organ system failure. In: Rogers MC, editor. Textbook of pediatric intensive care. Baltimore: Lippincott, William & Wilkins; 1996. p. 555–605.
16. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 9th Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 298–302.
17. Timothy FC, Tiffani K. Liver and biliary tract. In: Mattox KL, Feliciano D, editors. Trauma. 6th ed. McGraw-Hill; 2008. p. 638–57.
18. Hardjono, IS. Biomedik asam laktat. Majalah medika 1999; 25(6): 379–384.
19. Redl H, Bahrami S, Furst W, Schiesser A, Schlag G, Molnes TE. Evidence for early bacteremia/endotoxemia and inflammatory responses after trauma - hemorrhage and complement activation in a nonhuman primate model. Eur J Trauma 2000; 6: 300–307.
20. Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentrations in the diagnosis of acute abdominal disease. Eur J Surg 1994; 160: 381–84.
21. Levraut J, Ciebia JP, Chave S, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1021–26.
22. Bruegger D, Kemming GI, Jacob M, Meisner FG, Wojtczyk CJ, Packert KB, Keipert PE, Faithfull S, Habler OP, Becker BF, Rehm M: Causes of metabolic acidosis in canine hemorrhagic shock: role of unmeasured ions. Crit Care 2007; 11: R130.
23. Forni LG, Mc Kinnon W, Lord GA, Treacher DF, Peron JMR, Hilton PJ: Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. Crit care 2005; 9: R591–R595.
24. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. Am J Surg 2003; 185: 485–491.
25. Mongan PD, Capacchione J, West S, Karaian J, Dubois D, Keneally R, Sharma P. Pyruvate improves redox status and decreases indicators of hepatic apoptosis during hemorrhagic shock in swine. Am J Physiol 2002; 283: H1634–H1644.
26. Krejci V, Hildebrand L, Hoevel MT, Sigurdsson GH: Hepato-splanchnic and pancreatic blood flow during administration of vasopressin in septic shock. In: Critical Care, 23rd International symposium on Intensive care and emergency Medicine; 2003; 7(2): 48.
27. Gehlbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bedside review: Treating acid-base abnormalities in the intensive care unit – the role of buffers. Critical Care 2004, 8: 259–265.
28. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JJ. Brain tissue acid-base changes during ischemia Neurosurgical focus 1997; 2(5): Article 2
29. Wooten E W. Science review: Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. Crit Care 2004; 8: 448–452.
30. Rudi MM. Pengaruh pemberian cairan ringer laktat dibandingkan NaCl 0,9% terhadap keseimbangan asam-basa pada pasien section caesaria dengan anestesi regional [thesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2006.
31. Darmawan I. Cairan alternatif untuk resusitasi cairan: ringer asetat. In: Simposium alternatif baru dalam terapi resusitasi cairan, 2000.
32. Sunatrio S. Larutan Ringer Asetat dalam Praktek Klinis. In: Simposium alternatif baru dalam terapi resusitasi cairan. Bagian Anestesiologi FKUI / RSCM. Jakarta; 1999.
33. Shires TG, Barber A. Fluid and electrolyte management of the surgical patient. In: Schwartz, Spencer et al, editors. Principles of Surgery. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999. p. 53–75.
34. Marino PL. The ICU book. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. Chapter 13, crystalloids and colloids; p. 238.
35. Didwania A, Miller J, Kassel D, Jackson EV, Chernob B. Effect of lactated ringer's solution infusion on the circulating lactate concentration. Crit C Med. 1997; 25(11): 1851–54.
36. Takaori M, Safar P. Acute hemodilution with lactated ringer's solution in dogs. Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 1966; 23: 582–587.
37. Hanafi B. Apakah resusitasi secara cepat pada syok perdarahan merupakan penyebab cedera reperfusi ? Fol Chir Ind 2006; 19(1): 22–28.
38. Handrigan MT, Bentley TB, Oliver JD, Tabaku LS, Burge JB, Atkins JL. Choice of fluid influences outcome in prolonged hypotensive resuscitation after hemorrhage in awake rats. Shock 2005; 23(4): 337–43.
39. Suryabrata S. Rancangan – rancangan eksperimental. In: Suryabrata S, editor. Metodologi penelitian. 2nd ed. Jakarta: Rajawali pers; 2009. p. 99–120.
40. The Laboratory of Rabbit, *Oryctolagus cuniculus*. Download from: [http://www.fau.edu/research/ovs/VetData/rabbit.php#Rabbit]
41. Rusdi, Budipramana VS. Perbandingan pemberian ringer laktat dan ringer asetat dalam meningkatkan kadar laktat darah pada iskemia hepar akibat ligasi vena porta (studi eksperimental pada kelinci) [Karya akhir penelitian]. Surabaya: Bagian bedah FK-UNAIR/RSU dr. Soetomo; 2010.
42. Fox EL. Bioenergetics. In: Fox EL, Bowers RW, Foss ML, editors. The Physiological basis for exercise and sport. 5th ed. Iowa: Brown & Benchmark; 1993. p. 54.

43. McArdle. Energy Transfer during Exercise. In: McArdle WD, Katch FI, Katch VL, editors. Exercise physiology, nutrition, energy, and human performance. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 75.
44. Purnomo W. Pemilihan teknik analisis univariat, bivariat, dan multivariate. In: Purnomo W, editor. Statistika dan statistika manajemen. Surabaya: Airlangga university press; 2002. p. 63.
45. Perez EH, Dawood H, Chetty U, Esterhuizen TM, Bizaare M. Validation of the accutrend lactate meter for hyperlactatemia screening during anti retroviral therapy in a resource poor setting. International J of infectious dis. 2008; 533: 1–4.
46. Guidelines for blood collection procedures. Research of administration. University of California, Irvine 2011.
47. Hanafi B, Pusponegoro AD. Shock dan perdarahan. In: Definitive surgical trauma care. Jakarta, Indonesia; 2010. hal. 1–15.

