

SYMPOSIUM & WORKSHOP
CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT (CPD) VI

Challenges of Fluid Management in Emergency Cases

N A S K A H L E N G K A P

Editor :

M Mexitalia

Anindita Soetadji

Moh Supriatna TS

Agustini Utari

Tun-Paksi Sareharto

Semarang, 20–21 April 2013

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK FK UNDIP
SMF KESEHATAN ANAK RSUP Dr. KARIADI SEMARANG



Diterbitkan oleh
Badan Penerbit Universitas Diponegoro
ISBN :

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SMF KESEHATAN ANAK RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT VI
ILMU KESEHATAN ANAK

NASKAH LENGKAP

Challenges of Fluid Management in Emergency Cases

Penyunting:

M Mexitalia

Anindita Soetadji

Moh Supriatna TS

Agustini Utari

Tun-Paksi Sareharto

Semarang, 2021 April 2013

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN VI ILMU KESEHATAN ANAK

“Challenges of Fluid Management in Emergency Cases”

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran

Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Diselenggarakan oleh:

Departemen Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

RSUP Dr. Kariadi Semarang

Penyunting:

M Mexitalia, Anindita Soetadji, M Supriatna, Agustini Utari, Tun-Paksi Sareharto

Cetakan pertama, 2013.

Diterbitkan dalam rangka Continuing Professional Development (CPD)/

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) VI Ilmu Kesehatan Anak

Semarang, 20–21 April 2013.

Pertama kali diterbitkan oleh:

Badan Penerbit Universitas Diponegoro

Semarang, 2013

ISBN : 978 – 602 – 097 – 359 –3

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seijin penyunting, penulis dan penerbit.

KATA PENGANTAR

Seiring dengan pesatnya kemajuan bidang ilmu dan teknologi terkait Ilmu Kesehatan Anak, khususnya bidang kegawatdaruratan, menuntut dokter spesialis, dokter umum, maupun praktisi dan peminat kesehatan lainnya untuk meningkatkan pengetahuan dan kemampuan dalam mendeteksi dan melakukan tata laksana pada bidang-bidang tersebut khususnya pada penderita imunodefisiensi sehingga dapat memberikan pelayanan yang optimal sesuai dengan tuntutan kebutuhan kesehatan masyarakat saat ini.

Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi menyelenggarakan kegiatan Seminar dan Workshop Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) VI IKA 2013 sebagai sarana meningkatkan pengetahuan dan keterampilan.

Kami mengucapkan terima kasih kepada para penulis yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk menyelesaikan makalah sehingga naskah lengkap PKB VI IKA 2013 ini dapat terwujud.

Tak ada gading yang tak retak demikian juga dalam penyusunan buku ini sehingga Kami mohon maaf bila dalam buku ini masih terdapat kesalahan yang mengganggu para pembaca. Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Penyunting

Sambutan

Ketua Departemen IKA FK UNDIP/RSUP Dr. KARIADI

Yth.

Para Pelatih & Pembicara serta

Saudara-saudara peserta

Simposium & Workshop

Challenges of Fluid Management in Emergency Cases

yang saya cintai

Assalamu'alaikum. Wr. Wb.

Salam Sejahtera

Pertama-tama marilah kita panjatkan Puji syukur pada Tuhan YME karena atas izin dan ridho-Nya kita bersama dapat berkumpul di tempat ini untuk melaksanakan Simposium & Workshop, *Challenges of Fluid Management in Emergency Cases*, yang diselenggarakan oleh Departemen IKA FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, serta IDAI Cabang Jawa Tengah.

Ungkapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kami sampaikan kepada para pembicara, serta semua yang telah ikut hadir dan berpartisipasi dalam kegiatan ini.

Hadirin yang kami hormati,

Kegiatan ini merupakan salah satu kegiatan ilmiah dari Departemen IKA FK UNDIP/RSDK untuk senantiasa meningkatkan ilmu pengetahuan dan ketrampilan bagi Dokter Spesialis Anak khususnya dan bagi teman sejawat lain yang berminat pada umumnya dalam mengantisipasi kemajuan ilmu dan teknologi kedokteran yang berjalan sangat cepat.

Saya menyambut baik penyelenggaraan Simposium & Workshop ini, khususnya topik yang telah dipilih oleh Panitia Penyelenggara, Hasil akhir yang kita harapkan adalah peningkatan kualitas hidup anak-anak kita.

Akhirnya saya ucapkan selamat mengikuti Simposium-Workshop.

Semoga bermanfaat.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, April 2013

Ketua Departemen IKA FK UNDIP/

SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, SpA(K)

Sambutan Ketua Tim Tetap CPD IKA FK UNDIP/RSUP Dr. KARIADI

Assalamu'alaikum wr.wb.

Bapak / ibu / sdr yang saya hormati.

Syukur alhamdulillah kita panjatkan kepada Allah SWT, bahwa kita telah diberi kesehatan dan kesempatan, sehingga bisa hadir dalam rangka acara Simposium dan Workshop “*Challenges of Fluid Management in Emergency Cases*”.

Acara kegiatan ilmiah berkelanjutan atau CPD VI/2013 ini merupakan hasil kerjasama antara Departemen/SMF IKA FK Undip/RSUP Dr. Kariadi dan IDAI Cabang Jawa Tengah dengan sasaran meningkatkan ilmu & ketrampilan profesi para dokter umum pada umumnya dan dokter spesialis anak pada khususnya.

Pada kesempatan ini, kami mengucapkan “Selamat datang” kepada para hadirin sekalian. Terutama kepada yth. bapak / ibu : Direktur Utama / Direktur RSUP Dr. Kariadi, Dekan FK Undip, Ketua IDAI Cabang Jawa Tengah, Ketua Departemen/SMF IKA FK Undip, Ketua & anggota Panitia Pelaksana CPD VI/2013 dan para sponsor/donatur dari PBF/lainnya, kami sampaikan penghargaan tinggi dan terima kasih atas perhatian, bantuan dan kerja samanya, sehingga acara 2 hari ini, InsyaAllah, bisa berlangsung dengan baik. Khusus kepada para pembicara dan nara sumber/fasilitator pada simposium & workshop, tak lupa kami sampaikan terima-kasih sebesar-besarnya atas kesediaan berbagi keahlian & pengalaman bapak/ibu sekalian.

Akhirnya, kepada para peserta sekalian yang datang dari dalam maupun luar kota/propinsi Jawa Tengah, kami ucapkan selamat mengikuti acara simposium/workshop 2 hari ini, semoga anda mendapat manfaat kompetensi yang besar bagi masa depan keprofesian anda masing-masing.

Mohon maaf yang sebesar-besarnya apabila masih ada kekurangan dalam penyelenggaraan saat ini.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, April 2013

Ketua Tim Tetap CPD IKA FK UNDIP/RSDK

dr. R Rochmanadji W, SpA(K), MARS

Sambutan Ketua IDAI Cabang Jawa Tengah

Assalamualaikum Wr Wb

Hadirin yang saya hormati...

Puji syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kasih, yang telah memberikan kita kesehatan dan kesempatan sehingga kita dapat menghadiri Acara Simposium dan Workshop CPD VI yang diselenggarakan oleh Departemen IKA FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang dan IDAI Cabang Jawa Tengah.

Topik yang dipilih saat ini adalah *Challenges of Fluid Management in Emergency Cases*. Hal ini untuk menjawab tantangan jaman dimana sebagai profesional kita selalu dituntut untuk dapat mampu memberikan pelayanan yang terbaik sesuai dengan kemajuan ilmu dan teknologi terkini.

Hadirin peserta Simposium dan Workshop...

Saya menghimbau agar di acara ini semua peserta akan mampu untuk berinteraksi secara aktif dan positif, sehingga tujuan akan adanya alih teknologi dan pengetahuan dari para pembicara dan fasilitator kepada para peserta benar-benar tercapai.

Dengan didasari etika profesi serta ilmu pengetahuan yang baik kita akan mampu memberikan pelayanan yang baik pula.

Kepada para pembicara, fasilitator serta segenap Panitia Pelaksana saya sampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih sebesar-besarnya, dengan memberikan ilmu yang bermanfaat dan diamalkan akan menambah amal ibadah kita.

Kepada seluruh peserta saya sampaikan selamat mengikuti Simposium dan Workshop hingga selesai.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Semarang, April 2013

Ketua IDAI Cabang Jawa Tengah

dr. M Heru Muryawan, SpA(K)

NPA.

Susunan Panitia

Pelindung	: Ketua Bagian IKA FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang Ketua IDAI Cabang JATENG
Pengarah	: dr. Rochmanadji Widayat, SpA(K), MARS (Ketua Tetap Tim CPD)
Panitia Pelaksana Ketua	: dr. Moh. Supriatna TS, SpA(K)
Sekretaris	: dr. Dewi Ratih P, MSi Med, SpA
Bendahara	: dr. Nahwa Arkhaesi, Msi Med SpA
Seksi-seksi Sie Dana	: dr. Rochmanadji Widayat, SpA(K), MARS Dr.dr. Moedrik Tamam, SpA(K) Dr.dr. M.Sholeh Kosim, SpA(K) dr. M Heru Muryawan, SpA(K) dr. Gatot Irawan Sarosa, SpA(K) dr. MMDEAH Hapsari, SpA(K)
Sie Ilmiah	: Dr. dr. Mexitalia Setiawati, SpA(K) dr. Anindita Soetadji, SpA(K) dr. Agustini Utari, MSiMed, SpA
Sie Acara/Sidang	: dr.Wistiani, SpA(K), MSiMed dr. Tri Kartika S, MSi Med SpA

Sie Publikasi&Dokumentasi	: dr. Tun Paksi Sareharto, MSiMed, SpA
Sie Akomodasi/Transportasi	: dr. Adhie Nur R, MsiMed, SpA
Perlengkapan/Pameran	: dr. Fitri Hartanto, SpA(K) dr. MS Anam, MSiMed, SpA
Sie Konsumsi	: dr. Ninung Rosdiana, SpA dr. Yetty Movieta Nancy, SpA(K) dr. Nahwa Arkhaesi, MSiMed, SpA
Sekretariat	: Mbak Cicik Mbak Denny Mbak Nanik Mbak Widji

Daftar Penulis

Dr. Yusrina Istanti, MSiMed, SpA

Divisi Pediatri Gawat Darurat, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

DR. Dr. HM Sholeh Kosim, SpA(K)

Divisi Neonatologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. Moh Supriatna TS, SpA(K)

Divisi Pediatri Gawat Darurat, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Dr. Rochmanadji Widajat, SpA(K), MARS

Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Dr. I. Hartantyo, SpA(K)

Divisi Gastro-hepatologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

DR. Dr. Moedrik Tamam, SpA(K)

Divisi Hemato-onkologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Dr. Anindita Soetadji, SpA(K)

Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA(K)

Divisi Neurologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Dr. Asri Purwanti, SpA(K), MPd

Divisi Endokrinologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

DR. Dr. M. Mexitalia, SpA(K)

Divisi Nutrisi dan Penyakit Metabolik, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Daftar Isi

Kata Pengantar	iii
Sambutan Ketua Departemen IKA FK UNDIP/RSDK	iv
Sambutan Ketua Tim Tetap CPD IKA FK UNDIP/RSDK	v
Sambutan Ketua IDAI Cabang Jawa Tengah	vi
Susunan Panitia	
Daftar Penulis	
Daftar Isi	

Keseimbangan cairan, elektrolit dan asam basa

Yusrina Istanti, Moh Supriatna TS	
---	--

Manajemen terapi cairan pada syok sepsis neonatus

HM Sholeh Kosim	
-----------------------	--

Terapi cairan pada sepsis pediatrik

Moh Supriatna TS	
------------------------	--

Fluid and electrolyte management in renal dysfunction

Rochmanadji Widajat	
---------------------------	--

Manajemen cairan pada dehidrasi hiponatremi dan hipernatremi

I. Hartantyo	
--------------------	--

Manajemen cairan pada kegawatan hematologi

Moedrik Tamam	iii
---------------------	-----

iv

Fluid management in congestive heart failure

v

Anindita Soetadji	vi
-------------------------	----

Fluid management in intracranial hypertension

Alifiani Hikmah Putranti	
--------------------------------	--

Fluid management in diabetic ketoacidosis

Asri Purwanti	
---------------------	--

Fluid mangement in obesity and marasmic

M. Mexitalia	
--------------------	--

Keseimbangan Cairan, Elektrolit dan Asam Basa

Yusrina Istanti, Moh. Supriatna TS

PENDAHULUAN

Tubuh tersusun atas trilyunan sel yang masing-masing mempunyai struktur dan fungsi berbeda. Tiap sel berperan dalam mempertahankan keadaan lingkungannya supaya tetap optimal dan seimbang, disebut homeostasis, yang secara umum diperankan oleh 3 komponen yaitu: cairan, elektrolit dan asam basa. Setiap perubahan yang terjadi pada salah satu komponen akan mempengaruhi komponen lain dalam rangka mempertahankan keadaan homeostasis tersebut.

KESEIMBANGAN CAIRAN DAN ELEKTROLIT

Prinsip Fisiologi Cairan dan Elektrolit

Jumlah Cairan Tubuh

Cairan merupakan komponen terbesar dari tubuh, dinyatakan dalam persen berat badan. Besar persentase air terhadap berat badan terus berubah sesuai umur. Pada bayi baru lahir total cairan mencapai 75% berat badan dan menurun secara bertahap sampai mencapai 60% pada saat usia dewasa (pada orang dewasa dengan berat 70 kg jumlah total cairan kira-kira 42 liter). Pada orang lanjut usia jumlah cairan akan berkurang mencapai 40–50% berat badan. Setelah pubertas, anak perempuan mempunyai cairan tubuh lebih rendah dibanding anak laki-laki karena kandungan lemaknya lebih tinggi. Lemak dan tulang merupakan jaringan yang relatif tidak mengandung air (*anhydrous*). Apabila dibandingkan dengan *lean body mass*, pada orang dewasa sehat jumlah cairan adalah 73%. Dengan alasan yang sama hal tersebut terjadi juga pada obesitas. Semakin gemuk seseorang semakin sedikit jumlah airnya.¹

Distribusi Cairan Tubuh

Secara fungsional cairan tubuh dibagi menjadi 2 yaitu cairan ekstraseluler (CES) dan cairan intraseluler (CIS). Kedua kompartemen tersebut dipisahkan oleh membran sel yang mempunyai pompa Na-K ATPase untuk mengatur keseimbangan di antara keduanya. CES terbagi lagi dalam ruang intersisiel dan intravaskuler. Terdapat 2 ruang yang sebenarnya bagian dari CES yaitu ruang transeluler dan ruang *slowly exchangeable*. Cairan transeluler (1–3% berat badan) sering disebut sebagai cairan rongga ketiga atau ekstrakorporeal, merupakan reservoir CES, meliputi: cairan serebrospinalis, cairan getah bening, cairan intrapleura, cairan peritoneal, cairan sinovial dan cairan intraorbita. Cairan *slowly exchangeable* (8–10% berat badan) adalah cairan yang mengisi tulang rawan dan jaringan ikat yang keras.^{1,2}

Tabel 1. Distribusi cairan tubuh pada laki-laki dewasa sehat dengan BB 70 kg^{1,2}

Kompartemen	% terhadap BB	Volume (L)
Cairan intraseluler	40	28
Cairan ekstraseluler	20	14
- Cairan intersisiel	15	11
- Cairan intravaskuler	5	3
Total cairan	60	42

Cairan intraseluler dipisahkan dari cairan ekstraseluler oleh membran yang berperan mempertahankan komposisi cairan di dalamnya supaya serupa dengan yang terdapat di berbagai sel tubuh lainnya. Di dalam cairan intraseluler terdapat ion kalium dan fosfat dalam jumlah besar serta ion magnesium dan sulfat dalam jumlah sedang. Protein di dalam cairan intrasel sekitar 4x lipat yang terdapat di dalam plasma. Berbeda dengan cairan intraseluler, di dalam cairan ekstraseluler terdapat ion natrium, klorida dan bikarbonat dalam jumlah besar serta ion kalium, magnesium, fosfat dan asam organik dalam jumlah sedikit. Komposisi cairan ekstraseluler diatur dengan cermat oleh berbagai mekanisme, terutama ginjal, untuk mempertahankan konsentrasi elektrolit dan protein tetap sesuai bagi sel supaya tetap berfungsi optimal.

Pergerakan Cairan

Bila suatu saat terjadi perbedaan konsentrasi di antara dua kompartemen, maka air akan bergerak melewati membran menuju kompartemen dengan konsentrasi zat terlarut lebih tinggi. Proses ini disebut sebagai osmosis. Untuk melawan proses osmosis diperlukan sejumlah tekanan dengan arah yang berlawanan dengan pergerakan air, disebut tekanan osmotik. Tekanan osmotik berperan dalam mencegah terjadinya kehilangan cairan dari rongga vaskuler. Jumlah total partikel dalam cairan yang dapat menimbulkan osmosis disebut dengan osmol, dapat dinyatakan dalam osmol per kilogram air (osmolalitas) atau osmol per liter air (osmolaritas). Zat terlarut utama yang dapat menimbulkan gradien tekanan antar kompartemen adalah natrium karena kadarnya yang sangat berbeda antara intrasel dan ekstrasel. Cairan intrasel memiliki kadar Na yang sangat rendah yaitu sekitar 10 mEq/L sedangkan cairan ekstrasel memiliki kadar Na tinggi yaitu sekitar 140 mEq/L.³

Pengaturan Keseimbangan Cairan dan Elektrolit

Keseimbangan Cairan

Dua faktor yang diatur untuk mempertahankan keseimbangan cairan tubuh adalah volume dan osmolaritasnya. Volume cairan ekstraseluler ditentukan oleh keseimbangan antara asupan dan keluarnya air dan garam. Pada keadaan dimana perubahan volume cairan ekstraseluler membutuhkan respons cepat maka baroreseptor yang terletak di jantung akan menyesuaikan *cardiac output* yang dihasilkan. Faktor yang berpengaruh pada pengaturan volume cairan ekstraseluler adalah sistem syaraf dan hormon dan melibatkan ginjal sebagai organ utamanya. Pengaturan osmolaritas cairan ekstraseluler berhubungan erat dengan konsentrasi natrium karena natrium adalah ion yang paling banyak jumlahnya dalam ruang ekstraseluler. Dua sistem utama yang terlibat dalam pengaturan konsentrasi natrium dan osmolaritas cairan ekstraseluler adalah sistem osmoreseptor ADH dan rasa haus.

Peran ginjal dalam pengaturan keseimbangan cairan

Ginjal mengatur keseimbangan cairan lewat kemampuannya memekatkan atau mengencerkan urin. Banyaknya aliran darah yang memasuki nefron ginjal diatur oleh arteriole aferen dan eferen. Vasokonstriksi arteriole aferen menyebabkan berkurangnya aliran darah ke ginjal sehingga laju filtrasi glomerulus menurun / *glomerulo filtration rate* (GFR), sedangkan vasokonstriksi arteriole eferen menyebabkan meningkatnya GFR. Autoregulasi GFR diatur oleh makula densa lewat mekanisme umpan balik yang menyebabkan vasokonstriksi atau vasodilatasi arteriole. Apabila terjadi penurunan GFR dan dideteksi oleh makula densa maka respons yang terjadi adalah vasodilatasi arteriole aferen (dan vasokonstriksi arteriole eferen yang dimediasi oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron/RAA) sehingga GFR meningkat dan produksi urin bertambah. Setelah GFR meningkat dan terdeteksi oleh makula densa maka sebagai mekanisme umpan balik terjadi vasokonstriksi arteriole aferen (dan vasodilatasi arteriole eferen), GFR turun dan produksi urin berkurang. Terjadinya vasokonstriksi dan vasodilatasi arteriole aferen dan eferen diatur oleh sistem syaraf simpatis dan angiotensin II.⁴ Setelah melewati filtrasi glomerulus, cairan yang selanjutnya disebut filtrat, memasuki tubulus-tubulus ginjal tempat terjadinya proses absorpsi dengan berbagai spesifikasi sifat tubulus sebagai berikut:

- o Tubulus proksimal permeabel terhadap air dan solut. Sekitar 65% air, Na⁺ dan K⁺ diabsorpsi di tubulus ini.
- o Pars desenden ansa Henle permeabel terhadap air dan solut.
- o Bagian tebal pars asenden impermeabel terhadap air.
- o Bagian tipis ansa Henle serta awal tubulus distal disebut sebagai *diluting segment* karena tempat absorpsi Na dan solut lain tetapi impermeabel terhadap air (kecuali ada stimulasi ADH).
- o Tubulus distal dan tubulus kolektivus merupakan tempat yang dipengaruhi aldosteron dalam menahan Na dan membuang K dan impermeabel terhadap air (kecuali ada stimulasi ADH)

Peran vasopresin /anti diuretic hormon (ADH)

Vasopresin adalah polipeptida yang diproduksi oleh hipotalamus, disimpan di lobus posterior hipofisis dan berfungsi sebagai hormon anti diuretik. Produksi dan sekresi vasopresin ditentukan oleh: osmolalitas plasma, volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah. Bila osmolalitas plasma meningkat 1 mOsm dari normal (280–285 mOsm/kgH₂O) maka vasopresin meningkat 0.4–1 pg/mL sampai maksimal 4–5 pg/mL. Faktor nonosmotik yang mengatur pengeluaran vasopresin adalah tekanan darah, volume cairan ekstraseluler, nyeri, mual dan hipoglikemia. Tidak seperti respons vasopresin terhadap sedikit saja peningkatan atau penurunan osmolalitas maka penurunan tekanan darah yang besar baru merangsang respons vasopresin.⁵

Tempat kerja vasopresin adalah di aquaporin-2 (*water channel*) yang terletak di duktus kolektivus ginjal. Tanpa adanya vasopresin urin dapat diencerkan hingga 50 mOsm/kgH₂O. Dengan adanya aquaporin sepanjang tubulus kolektivus air dapat diabsorpsi sesuai gradien konsentrasi yang terjadi. Konsentrasi urin meningkat sesuai dengan meningkatnya kadar vasopresin plasma sampai pada batas urin tidak dapat lagi dipisahkan yaitu 1100–1200 mOsm/kg yang dicapai saat kadar vasopresin 4–5 pg/mL.

Keseimbangan Elektrolit

Natrium (Na⁺)

Natrium adalah kation utama larutan ekstraseluler yang berpengaruh pada pengaturan volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah lewat kerja berbagai sistem:

- Sistem renin-angiotensin-aldosteron
- Sistem saraf simpatis
- Faktor natriuretik

Turunnya volume atau tekanan darah yang terdeteksi oleh baroreseptor (renal maupun ekstrarenal) dan makula densa, merangsang pengeluaran renin oleh sel-sel juxtaglomeruler. Renin berperan dalam konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I

yang selanjutnya oleh pengaruh *angiotensin converting enzyme* diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II memicu rasa haus, sekresi vasopresin, vasokonstriksi dan pengeluaran aldosteron oleh zona glomerulosa kelenjar adrenal. Saat aldosteron berikatan dengan reseptor mineralokortikoid di tubulus distal menyebabkan ekspresi saluran Na di membran lumen dan ekspresi Na/K-ATPase di membran basolateral sehingga absorpsi Na dan ekskresi K meningkat. Aldosteron bersama dengan vasopresin berperan dalam meningkatkan volume cairan ekstraseluler.

Peptida Natriuretik :

Peptida natriuretik yang sudah dikenal adalah : A-type Natriuretic Peptide (ANP), B type Natriuretic peptide (BNP) dan C type Natriuretic Peptide (CNP).⁶

- **ANP** (dikenal juga sebagai *atrial natriuretic peptide*) selain diproduksi oleh hipotalamus juga diproduksi oleh sel-sel miosit atrium. ANP disekresikan sebagai respon terhadap peregangan atrium saat terjadi *overload* cairan. Aktivitas ANP menyebabkan :
 - o Peningkatan GFR
 - o Peningkatan ekskresi cairan
 - o Menurunkan absorpsi Na di tubulus distal dan tubulus kolektivus sehingga dikatakan berfungsi meningkatkan natriuresis.
 - o Menghambat sekresi renin
 - o Menjadi umpan balik negatif terhadap sistem Renin-Angiotensin
 - o Menghambat sekresi aldosteron
 - o Merelaksasikan otot polos vaskuler
 - o Menghambat rasa haus sehingga berperan juga dalam metabolisme air.
- **BNP** (dikenal juga sebagai *brain natriuretic peptide*) disekresikan oleh miosit ventrikel sebagai respons terhadap peregangan ventrikel yang berlebihan

sehingga sering dipakai sebagai marker untuk diagnosis dan terapi gagal jantung. Kerja BNP sama dengan ANP.⁷

- **CNP** diproduksi oleh sel endotel vaskuler dan lebih berperan sebagai autokrin di tingkat endotel sehingga tidak berperan langsung sebagai natriuretik.

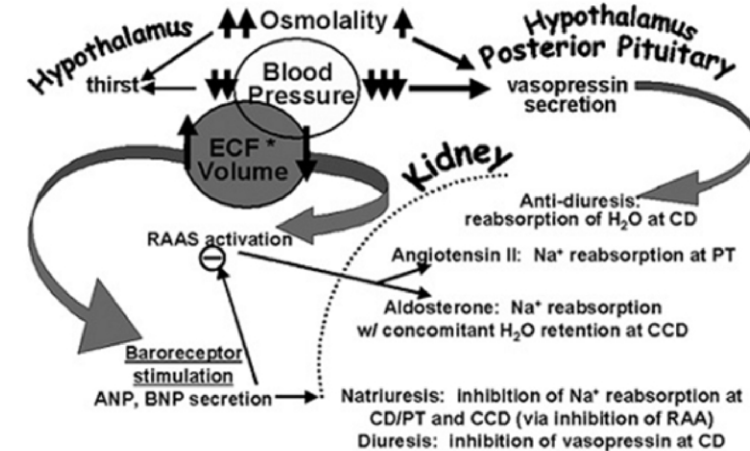
Kalium (K⁺)

Kalium adalah kation utama cairan intrasel yang berperan penting dalam mempertahankan *resting potential membrane* sel. Sekitar 98% K⁺ tubuh berada di dalam sel dan hanya 2% yang terdapat pada cairan ekstrasel sehingga kadar K⁺ dalam plasma tidak dapat secara akurat mencerminkan kadar K⁺ total di dalam tubuh. Seperti halnya pada air dan Na⁺, ginjal juga memegang peran penting dalam pengaturan keseimbangan K⁺. Transpor K⁺ dan Na⁺ terjadi pada tubulus proksimal dan bagian tipis pars asenden ansa Henle dimana hampir 90% K⁺ diabsorpsi dari filtrat glomerulus. Pada tubulus distal dan tubulus kolektivus sisa K⁺ dapat direabsorpsi bila diperlukan. Saat kadar K⁺ plasma meningkat maka jumlah K⁺ tersebut menstimuli aktivasi Na/K-ATPase dan saluran Na⁺/K⁺. Peningkatan kadar K⁺ plasma juga memicu sekresi aldosteron sehingga meningkatkan ekskresi K⁺ di urin.⁸

Aldosteron berikatan dengan reseptor mineralokortikoid di sel prinsipal yang merupakan mayoritas sel epitel di tubulus distal dan duktus kolektivus. Stimulasi reseptor mineralokortikoid menyebabkan upregulasi Na/K-ATPase pada membran basolateral sehingga meningkatkan kadar K⁺ intrasel. Karena sel-sel prinsipal sangat permeabel terhadap K⁺ (tidak seperti sel tubulus) maka K⁺ dapat melewati gradien konsentrasi menuju lumen tubulus untuk selanjutnya diekskresi ke urin. Aldosteron dapat juga bekerja di kolon untuk reabsorpsi Na⁺ dan ekskresi K⁺.

Regulator nonrenal untuk mengatur keseimbangan K⁺ adalah : insulin, katekolamin dan asam basa. Insulin meningkatkan uptake K⁺ intrasel lewat stimulasi langsung Na/K-ATPase sedangkan sistem syaraf simpatis mengatur gradien konsentrasi transeluler K⁺ lewat mekanisme sbb: Stimulasi reseptor β adrenergik mengaktifkan Na/K-ATPase sehingga menurunkan kadar K⁺ sedangkan stimulasi reseptor α adrenergik menyebabkan

pergerakan K⁺ ke cairan ekstrasel. Asidosis metabolik menyebabkan perpindahan K⁺ dari intrasel ke ekstrasel.



Gambar 1. Pengaturan volume dan osmolalitas cairan ekstrasel⁸

KESEIMBANGAN ASAM BASA

Sel manusia akan berfungsi dengan baik di lingkungan dengan pH normal (7,35–7,45) yaitu pada kadar ion hidrogen (H⁺) sekitar 40 nmol/L. Kadar H⁺ yang sangat kecil tersebut diatur dengan sangat ketat melalui proses yang sangat kompleks dan melibatkan banyak sistem. Terdapat 3 faktor utama yang menjelaskan terjadinya keseimbangan atau terjadinya gangguan keseimbangan asam basa yaitu ion bikarbonat/HCO₃⁻ (sebagai asam volatil yang dapat diubah menjadi CO₂), *Base excess* (BE) dan *strong ions difference* (SID). Perbedaan pendekatan yang berkembang selanjutnya (pendekatan tradisional menurut Handerson-Hasselbach, pendekatan semikuantitatif dan pendekatan modern/kuantitatif menurut Stewart) adalah dalam menjelaskan mekanisme yang mendasari terjadinya perubahan-perubahan pada ketiga faktor tersebut.

Tabel 2. Pendekatan dalam menganalisis keseimbangan asam basa.⁹

Descriptive	Semi-quantitative	Quantitative	
Henderson-Hasselbalch	Base Excess	Physical Chemical	
pCO ₂ "Fixed acids" H ⁺	pCO ₂ Buffer Base	pCO ₂ SID A _{TOT}	Affectors
HCO ₃ ⁻ Anion Gap	SBE	SIG	Markers & Derived Variables

Pendekatan tradisional /deskriptif (Henderson-Hasselbach approach)

Sejak notasi pH ditemukan oleh Sorensen (1868-1939) dan Henderson menemukan perhitungannya, Hasselbach mengadaptasikan keduanya dalam suatu formula yang selanjutnya disebut persamaan Henderson-Hasselbach sebagai berikut :

$$pH = pK \times \log[HCO_3^- / (0.03 \times pCO_2)]$$

Dari persamaan tersebut terlihat bahwa peningkatan pCO₂ akan menyebabkan turunnya pH dan meningkatnya HCO₃⁻. Hal ini sangat logis karena ketika CO₂ di dalam darah bereaksi dengan molekul air akan terbentuk asam karbonat (H₂CO₃). Selanjutnya H₂CO₃ terurai menjadi H⁺ dan HCO₃⁻. Penurunan pH yang disebabkan oleh meningkatnya pCO₂ dan selanjutnya meningkatkan asam volatil disebut sebagai asidosis respiratorik. Pada saat pH turun sedangkan pCO₂ tidak meningkat maka penyebabnya adalah asam nonvolatil (asam-asam metabolik seperti laktat, keton, sulfat dan fosfat), dan selanjutnya disebut sebagai asidosis metabolik. Hal tersebut berlaku juga untuk keadaan peningkatan pH (alkalosis) yang dapat diklasifikasikan sebagai alkalosis respiratorik bila disebabkan oleh penurunan pCO₂ atau alkalosis metabolik bila pCO₂ normal.

Dapat disimpulkan juga dari pendekatan tradisional bahwa HCO₃⁻ dapat dijadikan sebagai penentu asidosis atau alkalosis metabolik. Bila kadar HCO₃⁻ turun menandakan

asidosis dan bila meningkat berarti alkalosis meskipun sebenarnya tidak tepat karena HCO₃⁻ dipengaruhi juga oleh asam volatil sebagai komponen respiratorik.

Hubungan kadar HCO₃⁻ dengan pCO₂ dapat dipakai untuk memperkirakan besarnya kompensasi tubuh berdasarkan asumsi bahwa buffer bikarbonat akan menetralkan kelebihan asam nonvolatil. Satu HCO₃⁻ akan mengikat 1 H⁺ asam nonvolatil sehingga HCO₃⁻ menurun sebanding dengan penurunan H⁺. Jumlah total kelebihan asam nonvolatil sebanding dengan penurunan HCO₃⁻ dari nilai normal (22–26 mEq/L).

$$pCO_2 = (1.5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 5$$

Dengan menggunakan perhitungan tersebut dapat diketahui juga apakah gangguan asam basa adalah murni metabolik atau ada campuran respiratorik. Bila kompensasi pCO₂ sesuai dengan yang diharapkan maka kelainan dikategorikan asidosis metabolik murni. Bila pCO₂ tidak mencapai nilai yang diharapkan (kurang atau lebih) maka dikategorikan sebagai kelainan campuran. Bila kompensasi pCO₂ terlalu tinggi dari yang diharapkan maka kelainan dikategorikan sebagai asidosis metabolik campuran dengan asidosis respiratorik, sedangkan bila kompensasi pCO₂ kurang dari yang diharapkan maka kelainan dikategorikan sebagai asidosis metabolik campuran dengan alkalosis respiratorik.

Pendekatan semikuantitatif (SBE approach)

Persamaan Henderson-Hasselbach tidak dapat menentukan derajat gangguan asam basa yang terjadi sehingga dikembangkan berbagai pendekatan untuk menghitungnya. Diantara pendekatan yang dikembangkan adalah: menghitung *buffer base* (BB) oleh Singer dan Hasting (1948) dan menghitung *base excess* (BE) atau *deficit* (BD) oleh Siggard-Anderson serta pengembangannya menjadi *standardized base excess* (SBE) atau *deficit*. *Buffer base* adalah jumlah asam volatil (HCO₃⁻) dan nonvolatil (terutama albumin, fosfat dan hemoglobin), dapat diperkirakan nilainya dari pengurangan kation kuat dengan anion kuat / (Na+K) – Cl. Penyimpangan nilai BB dari normal disebut BE bila kelebihan dan BD bila kekurangan. Mengukur besarnya BE/BD adalah cara praktis untuk mengetahui derajat gangguan keseimbangan asam basa, dapat dilakukan dengan

cara titrasi invitro terhadap sediaan darah dengan asam atau basa kuat sehingga kadar pH 7,4 pada pCO2 normal (40 cmHg). Besarnya asam atau basa kuat yang dibutuhkan itulah yang disebut BE/BD, dengan nilai normal antara -2 sampai 2 mEq/L. Apabila dilakukan standarisasi pemeriksaan, yaitu pada Hb 5 g/dL disesuaikan dengan cairan intersisiel maka BE/BD disebut SBE/SBD. SBE dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$SBE = 0.9287 \times (HCO_3^- - 24.4 + 14.83 \times [pH - 7.4])$$

Tabel 3. Hubungan antara HCO3⁻, pCO2 dan SBE pada gangguan asam-basa¹⁰

Observational acid-base patterns			
Disorder	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	pCO ₂ (mmHg)	SBE (mmol/l)
Metabolic acidosis	<22	= (1.5 × HCO ₃ ⁻) + 8 = 40 + SBE	<-5
Metabolic alkalosis	>26	= (0.7 × HCO ₃ ⁻) + 21 = 40 + (0.6 × SBE)	>+5
Acute respiratory acidosis	= [(pCO ₂ - 40)/10] + 24	>45	= 0
Chronic respiratory acidosis	= [(pCO ₂ - 40)/3] + 24	>45	= 0.4 × (pCO ₂ - 40)
Acute respiratory alkalosis	= [(40 - pCO ₂)/5] + 24	<35	= 0
Chronic respiratory alkalosis	= [(40 - pCO ₂)/2] + 24	<35	= 0.4 × (pCO ₂ - 40)

Dengan pengukuran maupun perhitungan seperti tersebut di atas, gangguan keseimbangan asam basa baru dapat diketahui jenisnya dan diketahui besarnya kompensasi tetapi tetap belum dapat diketahui penyebabnya. Seiring dengan kemajuan pemeriksaan laboratorium termasuk pemeriksaan berbagai elektrolit, maka pada tahun 1975 dikenalkan konsep *anion gap* (AG) / kesenjangan anion. Konsep ini menggunakan prinsip elektronetralitas sebagai dasarnya dan dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Adanya kesenjangan anion biasanya disebabkan oleh 2 faktor: 1. Faktor mayor berupa asam lemah seperti albumin dan fosfat; 2. Faktor minor berupa anion kuat seperti laktat dan sulfat yang perannya dalam AG hanya sekitar 2 meq/L. Meskipun dari perhitungan AG terdapat beberapa kation kuat yang tidak terukur seperti Ca2+ dan Mg2+

tetapi pada keadaan normal dianggap tidak mempengaruhi hasil karena mengimbangi peran laktat dan sulfat. Nilai normal AG secara umum yang dipakai oleh laboratorium adalah 12 ± 4 mEq/L (jika memasukkan nilai K) atau 8 ± 4 mEq/L (jika tidak memasukkan nilai K).⁹

Beberapa ahli meragukan nilai diagnostik AG karena adanya beberapa keadaan yang dapat menjadi *pitfall*, seperti rendahnya kadar albumin atau fosfat pada keadaan sakit berat. Hasil AG dapat lebih tinggi dari seharusnya karena ada perancu hipoalbuminemia. Nilai normal AG pada keadaan ini tentu rancu karena albumin adalah penentu utama kesenjangan anion. Untuk mengatasi keadaan tersebut dibuat nilai koreksi dengan memasukkan kadar albumin dan fosfat sehingga didapatkan rumus sebagai berikut :⁹

AGc = ([Na⁺ + K⁺] - [Cl⁻ + HCO₃⁻]) -
(2[albumin (g/dl)] + 0.5[phosphate (mg/dl)])

or

AGc = ([Na⁺ + K⁺] - [Cl⁻ + HCO₃⁻]) -
(0.2[albumin (g/l)] + 1.5[phosphate (mmol/l)])

Bila rumus AGc ini dipakai untuk mendiagnosis adanya *unmeasured anion* (keton, salisilat) pada pasien sakit berat maka akurasinya meningkat dari 36% menjadi 96% dibandingkan dengan rumus AG standar (dengan nilai normal 12 mEq/L).

Pendekatan modern /kuantitatif menurut Stewart

Konsep dasar pendekatan Stewart dalam menganalisis keseimbangan asam basa adalah pendekatan kimia-fisika untuk mengetahui interaksi berbagai molekul di dalam larutan. Berbagai molekul tersebut terus berinteraksi dan menentukan nilai pH dengan menggunakan prinsip elektronetralitas dan kekekalan massa. Prinsip elektronetralitas menyatakan bahwa di dalam cairan tubuh di dalam kompartemen tubuh manapun, jumlah dari ion bermuatan positif (kation) harus sama dengan jumlah ion bermuatan negatif (anion). Sedangkan hukum kekekalan massa menyatakan bahwa jumlah suatu zat yang

berada dalam larutan selalu konstan sampai ada yang ditambahkan, dikurangi atau rusak. Relevansi hukum kekekalan massa pada pendekatan Stewart adalah bahwa konsentrasi zat yang tidak terdisosiasi sempurna adalah jumlah dari bentuk terdisosiasi dan tidak terdisosiasinya.¹⁰

Ion hidrogen (H^+) merupakan satu contoh zat yang konsentrasinya tergantung dari interaksi beberapa reaksi kimia. Oleh Stewart berbagai faktor yang menentukan konsentrasi H^+ (yang berarti menentukan pH) tersebut dikategorikan dalam 2 kelompok yaitu variabel independen dan variabel dependen. Variabel independen diatur diluar sistem dan secara langsung mempengaruhi sistem, sedangkan variabel dependen adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel independen. Dengan kata lain nilai variabel dependen tergantung perubahan pada variabel independen.

Variabel Independen:

1. pCO_2
2. Perbedaan konsentrasi elektrolit kuat (*Strong Ions Difference*/SID)
3. Total konsentrasi asam lemah (Atot)

Variabel dependen: H^+ , HCO_3^- , OH^- .

PCO2 (tekanan parsial CO2)

CO₂ dihasilkan sel-sel tubuh sebagai sisa pembakaran. Sifat CO₂ adalah sangat mudah menembus membran sel sehingga secara cepat masuk rongga intersisiel dan menembus membran kapiler. Proses pengeluaran CO₂ terjadi lewat ventilasi alveolar paru dan kadarnya sangat sensitif sebagai kontrol. Kemoreseptor sentral maupun perifer sangat mudah mendeteksi perubahan kadar CO₂ dan meresponnya dengan meningkatkan atau menurunkan ventilasi alveolar. Karena nilai pCO_2 ini diatur oleh faktor eksternal (sistem ventilasi dan sirkulasi) dan tidak tergantung oleh sistem internal asam basa, maka pCO_2 dikategorikan dalam variabel independen.

SID (*Strong Ions Difference*)

SID adalah jumlah total konsentrasi kation kuat dalam larutan dikurangi jumlah total konsentrasi anion kuat dalam larutan. Bila suatu larutan hanya mengandung Na^+ , K^+ dan Cl^- maka $SID = (Na^+ + K^+) - Cl^-$. Jika hanya ada ketiga ion kuat tersebut dalam suatu larutan maka untuk mencapai netralitas elektron, SID harus nol. Karena di dalam larutan biologis terkandung asam-asam lemah maka SID tidak mungkin nol karena terdapatnya ion lemah yang bermuatan tersebut. Rumus untuk menentukan SID plasma adalah:

$$SID = (Na^+ + K^+ + Ca^{++} + Mg^{++}) - (Cl^- + \text{anion kuat lain})$$

Nilai SID normal berkisar antara 40–42 mEq/L, diambil secara kasar dari pengurangan $Na^+ = 140$ dengan $Cl^- = 100$, sebagai 2 ion dengan konsentrasi terbesar. SID dianggap sebagai variabel independen karena ion-ion kuat tidak dipengaruhi oleh sistem, yaitu tidak dapat bereaksi dengan ion lemah membentuk molekul baru. Ion-ion kuat tetap berdiri sendiri sebagai ion bermuatan, dan pengaturannya oleh mekanisme di luar sistem.

Atot (total konsentrasi asam lemah nonvolatil)

Atot adalah simbol yang dipergunakan oleh Stewart untuk menyatakan jumlah total dari bentuk asam lemah nonvolatil baik yang terdisosiasi maupun tidak terdisosiasi. Di dalam plasma, asam lemah nonvolatil yang utama adalah protein dan fosfat. Albumin dianggap mewakili unsur protein sebagai asal lemah total karena globulin tidak berkontribusi secara berarti terhadap total muatan negatif di dalam plasma. Fosfat baru berkontribusi terhadap nilai Atot bila konsentrasinya meningkat, karena pada keadaan normal perannya pada Atot hanya 5%.

Pengaturan keseimbangan asam basa menurut Stewart

Gangguan respiratori

Paru lewat ventilasi alveolar, dalam keadaan normal akan mempertahankan pCO_2 antara 35–45 mmHg. Jika kemampuan ventilasi alveolar tidak sebanding lagi dengan produksi CO₂ maka gangguan asam basa respiratori akan terjadi. Ion H^+ dan HCO_3^- akan

meningkat seiring dengan peningkatan CO_2 , mengikuti persamaan keseimbangan bikarbonat. Pada pendekatan Stewart peningkatan HCO_3^- tidak menetralkan (buffer) H^+ seperti pada pemahaman pendekatan tradisional, tetapi semata karena keseimbangan kimia. Bila terjadi asidosis respiratorik maka sebagai kompensasi adalah meningkatnya SID dengan cara membuang Cl^- dari plasma. Bila fungsi ginjal baik maka dalam beberapa hari SID akan meningkat dan pH kembali normal. Tetapi bila fungsi ginjal terganggu maka asidosis dapat menetap. Peningkatan HCO_3^- pada keadaan hiperkarbi merupakan dampak dari perubahan SID untuk mencapai pH normal, bukan sebagai penyebab meningkatnya pH. Inilah konsep yang membedakan pendekatan Stewart dengan pendekatan tradisional.

Gangguan metabolik

Ginjal adalah organ terpenting untuk mengatur SID dalam mempertahankan keseimbangan asam basa, karena kadar ion kuat sangat tergantung pada proses absorpsi atau sekresinya dari atau ke tubulus ginjal. Dari berbagai ion kuat di dalam plasma, Na^+ digunakan sebagai pengontrol volume intravaskuler dan K^+ berperan dalam menjaga *resting potential membrane* sehingga Cl^- yang dijadikan regulator asam basa tanpa mengganggu proses homeostasis yang lain. Sebagai contoh: pada keadaan asidosis respiratorik sekresi Cl^- dari plasma ke tubulus meningkat sehingga kadarnya di dalam plasma turun. Akibat dari turunnya kadar Cl^- adalah SID yang melebar sehingga diharapkan pH kembali normal. Sebaliknya, pada keadaan alkalosis respiratorik maka absorpsi Cl^- meningkat sehingga kadarnya di dalam plasma juga meningkat. Peningkatan Cl^- di dalam plasma akan menyempitkan SID sehingga diharapkan pH menjadi normal. Proses absorpsi dan sekresi Cl^- ini membutuhkan kation sebagai pengikatnya, dan yang berperan di sini adalah amonium (membentuk NH_4Cl) sebagai kation lemah sehingga tidak merubah kadar kation kuat. Jadi amniogenesis di ginjal berfungsi menghasilkan NH_4^+ yang berfungsi mengikat Cl^- , bukan mengangkut H^+ . Ini adalah salah satu faktor mendasar yang membedakan cara tradisional dengan cara Stewart. Pada cara tradisional perhatian tertuju pada HCO_3^- sedangkan cara Stewart memandang Cl^- sebagai anion utama (faktor kausatif).^{10,11}

Saluran cerna juga merupakan tempat pengaturan asam basa lewat pergerakan Cl^- . Di dalam lambung terjadi pergerakan Cl^- dari plasma ke sel parietal kemudian ke lumen. Proses ini meningkat setelah makan sehingga SID plasma melebar (*post prandial alkaline tide*). Dalam keadaan normal, sebagai koreksi Cl^- akan bergerak di duodenum secara berlawanan (Cl^- direabsorpsi ke duodenum). Selain itu pankreas mensekresikan cairan dengan kadar Cl^- rendah sehingga kadar Cl^- plasma tinggi untuk mengoreksi *alkaline tide*. Di usus besar SID cairan menjadi tinggi karena Cl^- telah direabsorpsi di duodenum sehingga elektrolit yang tertinggal dalam jumlah besar adalah Na^+ dan K^+ . Secara fisiologis tubuh akan menyerap kembali elektrolit-elektrolit ini bersama air, kecuali pada keadaan diare. Inilah yang mendasari terjadinya asidosis pada diare, yaitu hilangnya cairan yang kaya kation sehingga SID menyempit.¹¹

Berbagai keadaan yang merubah SID dapat menyebabkan gangguan asam basa. Mekanisme yang menjelaskan terjadinya perubahan pada SID adalah:¹²

1. Perubahan volume air dalam plasma dapat menyebabkan *contraction alkalosis* atau *dilutional acidosis*.
2. Perubahan konsentrasi Cl^- dalam plasma dapat menyebabkan *hyperchloremic acidosis* atau *hypochloremic alkalosis*.
3. Peningkatan konsentrasi anion-anion yang tidak terukur (*unmeasured anions*) seperti laktat, keton, hasil metabolisme poligelin atau starch, sulfat, dll menyebabkan asidosis.

Berbagai keadaan yang merubah Atot dapat menyebabkan gangguan asam basa juga, misalnya hipoalbumin dapat menyebabkan alkalosis metabolik (akibat SID meningkat) dan sebaliknya hiperalbumin menyebabkan asidosis metabolik (akibat SID menyempit).

DAFTAR PUSTAKA

1. Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:267-319.
2. Guyton CA, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 9th ed. Philadelphia: Saunders, 1996:450-467.
3. Aber TS, Hosac AM, Veach MP, Pierre YW. Fluid therapy in the critically ill patient. Journal of pharmacy practice 2002;15(2):114-123.
4. DiBona G. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. Hypertension 2000;36:1083-8.
5. Robertson G. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:671-94.
6. Suttner S, Boldt J. Natriuretic peptide system. Physiology and clinical utility. Curr Opin Crit Care 2004;10:336-41.
7. Davis G, Bamforth F, Sarpal A. B-type natriuretic peptide in pediatrics. Clin Biochem 2006;39:600-5.
8. Kelly A, Moshang T. Disorders of water, sodium and potassium homeostasis. In: Nichols DG. Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 1615-48.
9. Kellum JA. Reunification of acid base physiology. Critical Care 2005;9:500-7.
10. Kellum JA. Determination of blood pH in health and disease. Critical Care 2000;4:6-14.
11. Sinker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the traditional and the modern approaches. Anaesthesia 2002;57:348-56.
12. Waters J. Using Stewart for clinical gain. 2001, available on: <http://www.anesthetist.com/icu/elect/ionz>

Manajemen Terapi Cairan Pada Syok Septik Neonatus

M. Sholeh Kosim

PENDAHULUAN

Infeksi neonatal diperkirakan sebagai penyebab kematian sejumlah 1,6 juta kematian di seluruh dunia dan 40% kematian neonatal terjadi akibat sepsis di negara yang sedang berkembang. Meskipun pelayanan bayi baru lahir (BBL) telah meningkat secara dramatik pada dasa warsa terakhir misalnya kematian khusus berdasar gestasi telah berkurang dan lebih banyak bayi kecil dan prematur dapat bertahan hidup di perawatan intensif bayi, namun kematian akibat sepsis belum banyak berubah.¹

Sepsis neonatal adalah infeksi invasif, biasanya karena bakteri yang terjadi selama periode neonatal. Tanda klinisnya bervariasi misalnya: penurunan aktivitas spontan, menghisap kurang kuat, apnu, bradikardi, suhu tidak stabil, distress respirasi, muntah, diare, distensi abdomen, tremor, kejang, kuning. Diagnosis didasarkan atas gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium. Insidensi neonatal sepsis terjadi pada 0.5 – 8.0 /1000 kelahiran dan kebanyakan terjadi pada bayi berat lahir rendah (BBLR) dengan distress respirasi, dengan risiko maternal dan perinatal dan kelainan congenital. Terapi awal segera dengan ampicilin dan gentamisin atau sefotaksim.^{2,3} Kelainan spesifik dapat terjadi pada kulit seperti petekie atau pustula. Kutis marmorata atau “*mottled*” sebagai gejala penurunan perfusi dan perubahan curah jantung dan resistensi vaskuler perifer sering tampak. Manifestasi gejala ini kadang *subtle* atau asimpomatis namun kadang juga sangat jelas dan berbahaya atau fulminan. Gejala fulminan ini kadang meragukan tetapi ini menunjukkan bahwa terjadi penyakit infeksi, apabila hanya terlihat satu atau dua tanda dan bayi kelihatan baik harus waspada bahwa bayi ini berpotensi menjadi sepsis mikrobiologik

yang fatal.³ Bayi dengan sepsis dapat berkembang atau bahkan sudah berada dalam keadaan syok septik yang pada awalnya menunjukkan disfungsi kardiovaskular dan segera memerlukan bantuan resusitasi cairan atau inotropik. Apabila perkembangan infeksi tidak dapat dihentikan maka dapat terjadi kerusakan organ bahkan kematian.⁴ Tulisan ini bertujuan untuk mengkaji manajemen terapi cairan pada syok septik neonatus berdasarkan kajian beberapa pustaka yang relevan agar kita mempunyai gambaran, pemahaman yang luas untuk mengelola kasus serupa di masa datang.

Infeksi neonatal atau Sepsis neonatal

Secara definisi sepsis neonatal yang diambil dari berbagai konsensus internasional yang telah digunakan dalam berbagai keadaan pediatrik dan neonatal adalah : meliputi kejadian infeksi atau sepsis pada bayi cukup bulan dan kurang bulan yang berumur 0–7 hari dan 1 minggu sampai dengan 1 bulan.⁵

Awitan infeksi bakteri sistemik dapat digolongkan sebagai awitan dini atau *early onset* (bila <7 hari) dan awitan lambat (*late onset*) bila >7 hari karena berbeda faktor predisposisi dan kuman penyebab. *Early onset sepsis (EOS)* lebih sering terjadi dalam 24 jam pertama kehidupan dan dihubungkan dengan faktor risiko maternal seperti ketuban pecah dini, partus prematurus, korioamnionitis, kejadian demam pada ibu dalam waktu segera sesudah partus. Ini sering memberi gambaran penyakit multi sistem yang fulminan dan ditandai dengan distress respirasi, hipertensi arteri pulmonalis, hipoksemia dan syok berat serta *disseminated intravascular coagulation (DIC)* / pembekuan intravascular menyeluruh(PIM). EOS sering disertai juga dengan pneumonia, angka mortalitas nya tinggi (50 %). Kuman yang sering didapatkan biasanya adalah yang berhubungan dengan kuman kontaminan yang ada di jalan lahir ibu.³

Faktor risiko untuk terjadinya syok sepsis

Faktor risiko seorang BBL untuk berkembang menjadi sepsis telah banyak dibicarakan, namun faktor risiko untuk syok septik neonatal yang sering tumpang tindih antara faktor

risiko maternal dan neonatal belum banyak dibicarakan secara mendalam. Faktor maternal memberi kontribusi terhadap terjadinya syok septik neonatal antara lain : prematuritas, BBLR, kolonisasi kuman *Group B streptococcus (GBS)* rektovaginal, ketuban pecah dini dan korioamnionitis. Sedangkan faktor risiko neonatal yang memberi kontribusi terjadinya syok septik termasuk: jenis kelamin laki-laki, berat lahir <1000 gram, hipogamaalbuminemia, pemasangan kateter intravena, penggunaan kortikosteroid atau obat yang menurunkan asiditas lambung dan pemakaian ventilator mekanik jangka panjang. Berkembangnya menjadi Enterokolitis nekrotikans atau NEC (necrotizing enterocolitis) juga sering dihubungkan dengan sepsis berat, syok septik, gagal multiorganik sistemik dan kematian.⁴

Infeksi jauh dari kondisi homogen dan menggambarkan suatu respons sindrom inflamasi pada janin yang kontinyu terhadap sepsis, sepsis berat, syok septik, gagal multi organ dan kematian. Kesulitan yang sering dijumpai klinisi adalah untuk menentukan secara pasti, seorang pasien berada pada fase mana dan akan bergerak ke fase mana yang tidak dapat diprediksi.⁵

Kondisi maternal perinatal dan faktor obstetrik yang dapat meningkatkan risiko untuk EOS antara lain sebagai berikut²:

- Ketuban pecah dini
- Perdarahan maternal (misalnya plasenta previa, solusio plasenta)
- Preeklampsia
- Partus presipitatus
- Infeksi maternal terutama infeksi saluran kemih, endometriosis yang sering memberikan manifestasi demam sebelum dan sesudah persalinan
- Kolonisasi GBS yang berat
- Partus prematurus .

Sedangkan untuk LOS faktor risiko yang paling penting adalah partus prematurus, faktor lain adalah sebagai berikut² :

- Penggunaan jangka panjang kateter intra vena
- Penyakit yang dihubungkan dengan penggunaan prosedur yang invasif
- Terpapar dengan antibiotik yang resisten
- Perawatan jangka panjang di Rumah Sakit
- Kontaminasi alat, cairan intravena maupun cairan enteral .

Epidemiologi

Sepsis awitan dini atau EOS menjadi sumber kematian dan kesakitan yang signifikan pada neonatus khususnya untuk BBLSR (bayi berat lahir sangat rendah). Faktor risiko epidemiologis untuk EOS ditentukan dan perlu dipertimbangkan sumber yang menuju ke identifikasi dan evaluasi faktor risiko untuk EOS pada bayi. Penggunaan secara luas antibiotik profilaksis untuk pencegahan infeksi GBS telah mengurangi insiden EOS dan mempengaruhi kuman persisten untuk EOS. Sebagian dari awitan dini infeksi GBS sekarang terjadi pada bayi prematur atau bayi cukup bulan yang ibunya mempunyai hasil kultur GBS negatif pada skrining. Tantangan klinis sekarang adalah menilai ulang faktor risiko untuk EOS dalam era profilaksis GBS dengan lebih teliti pengenalan kolonisasi kuman GBS pada wanita yang dilanjutkan dengan surveilans pengaruh praktek profilaksis GBS pada kuman penyebab EOS terutama pada BBLSR.⁶

Patofisiologi

Sepsis dan syok septik adalah keadaan patofisiologis yang dipacu oleh mikroorganisme patogen selama infeksi sistemik termasuk bakteri, rickettsia, virus dan jamur atau oleh toksin yang dikeluarkan dari lokasi infeksi. Secara klinis sepsis merupakan hasil dari suatu *systemic inflammatory response (SIR)* yang dikontrol oleh hormon, sitokin dan enzim. *SIR* bertujuan untuk menetralsasi mikroorganisme dan produk toksin akan tetapi sering

berlebihan dan memicu terjadinya kerusakan jaringan yang lebih serius.³

Manifestasi klinis

Syok septik harus diduga pada seorang BBL dengan takikardi, distress respirasi, malas minum, tonus jelek, kulit pucat, takipnea dan diare atau perfusi yang kurang terutama pada bayi dengan faktor risiko seperti korioamnionitis dan ketuban pecah dini. Manifestasi klinis yang menonjol adalah kegagalan sirkulasi yang dapat terjadi bersamaan dengan kerusakan organ ganda, koagulopati berat, asidosis metabolik dan gangguan elektrolit. Selama stadium kompensasi, tekanan darah masih dalam batas normal dan curah jantung masih dapat dipelihara. Tanda klinis seperti pucat, peningkatan *capillary refill time* (*refill* > 2"), takipneu, diuresis berkurang, agitasi sedang (gelisah) atau bingung, yang merupakan tanda hipoperfusi serebral. Apabila mekanisme kompensasi gagal, curah jantung akan menurun dan mengakibatkan penurunan oksigenasi dan peningkatan metabolisme anaerob. Suhu tubuh atau ujung ekstremitas serta perifer menjadi dingin, kutis marmorata / *mottled*, nadi lemah dan kecil, oliguri sampai dengan anuri. Kemunduran klinis akibat gangguan perfusi otak mengakibatkan menjadi iritabel, mengantuk dan gangguan kesadaran. Di samping vasokonstriksi perifer yang meningkat terjadi juga hipotensi, pada saat yang sama juga keadaan klinis bayi menjadi kritis/gawat. Resusitasi yang tidak adekuat akan mengakibatkan keadaan syok irreversibel yang menjadi penyebab kematian bayi. Lebih lanjut, pada bayi dengan syok septik mungkin dapat terjadi komplikasi akibat transisi fisiologis sirkulasi fetal ke neonatal. Neonatus dengan syok septik khususnya disertai dengan komplikasi asidosis dan hipoksia yang dapat mengakibatkan kenaikan resistensi pulmonal dan persisten duktus arteriosus Botalli yang mengakibatkan sirkulasi fetal persisten yang berlanjut menjadi gagal jantung ventrikel kanan dengan pirau dari kanan ke kiri pada level atrial dan duktus arteriosus yang mengakibatkan sianosis, hepatomegali dan regurgitasi trikuspid.²

Early goal directed therapy (EGDT)= Tujuan terapi dini langsung

Gordon A, dan Russell menulis bahwa *Early goal-directed therapy* pertama kali diperkenalkan oleh Emanuel P. Rivers, MD, MPH di *New England Journal of Medicine* pada tahun 2001 dan ini merupakan teknik terapi yang digunakan dalam perawatan kasus gawat darurat yang melibatkan pemantauan intensif dan manajemen agresif tentang hemodinamik preoperatif pada pasien dengan risiko tinggi kesakitan dan kematian.

Elemen EGDT terdiri dari:⁷

- Pada keadaan hipotensi dan atau kadar laktat > 4 mmol/L, berikan infus minimum 20 ml/kg BB kristaloid (atau koloid setara)
- Berikan vasopresor untuk hipotensi yang tidak respons terhadap resusitasi cairan infus untuk memelihara *mean arterial pressure (MAP)* > 65 mm Hg.
- Pada keadaan hipotensi persisten selain resusitasi cairan (syok septik) dan atau kadar laktat > 4 mmol/L (36 mg/dl):
 - o Capai tekanan vena sentral / *central venous pressure (CVP)* > 8 mm Hg
 - o Capai saturasi oksigen vena sentral / *central venous oxygen saturation (ScvO2)* > 70%.

EGDT telah terlihat dapat mengurangi kematian pada pasien dengan sepsis berat atau syok septik, namun implementasinya di Instalasi Gawat Darurat kadang sulit. Dengan latar belakang tersebut O'Neill R, Morales M, Jule melakukan suatu penelitian dengan tujuan mengevaluasi protokol sepsis untuk menentukan elemen EGDT yang mana yang sulit diimplementasikan di ruang emergensi di komunitas. Metode yang digunakan adalah studi kohort yang tidak berturutan (*non-concurrent cohort study*) pada pasien dewasa di rumah sakit komunitas / rumah sakit daerah perifer dengan menggunakan protokol sepsis. Penelitian dilakukan pada periode Juli 2008 – Maret 2009. Diteliti tentang beberapa proses seperti : pemberian bolus kristaloid, pemberian antibiotik, pemasangan CVP (*central*

venous pressure), pemasangan kateter vena sentral, pengukuran CVP, pemasangan jalur arteri (*arterial line*), penggunaan vasopresor, pengukuran saturasi oksigen vena sentral dan penggunaan set order yang standar. Dibandingkan komponen individual yang terdapat pada pasien yang bertahan hidup dengan saat keluar rumah sakit. Simpulan dari penelitian ini menyebutkan bahwa di rumah sakit komunitas/ rumah sakit daerah perifer, pemasangan jalur arteri (*arterial line*), pengukur CVP dan pengukuran saturasi oksigen vena sentral merupakan komponen EGDT yang sulit dilaksanakan. Pasien yang bertahan hidup dan keluar rumah sakit, sepertinya lebih banyak yang mendapat bolus kristaloid.⁸

Manajemen syok sepsis neonatal

Manajemen syok septik neonatal sangat bervariasi meskipun penelitian tentang gagal multi organ telah banyak dilakukan dan skoring berdasarkan panduan algoritma juga telah tersedia. Pada saat terjadi awitan syok septik diperlukan manajemen segera dan agresif, karena setiap keterlambatan 1 jam mengakibatkan risiko kematian meningkat menjadi 2 x lipat. Tujuan segera adalah mengoptimasi perfusi dan penyampaian oksigen dan nutrisi ke jaringan. Sesuai dengan panduan dari The American College of Critical Care Medicine, 60 menit adalah sebagai berikut⁵:

- rerata waktu yang diperlukan untuk memberikan tunjangan sirkulasi yang adekuat.
- Kenali segera tanda enurunan perfusi, sianosis dan distress respirasi
- Stabilkan jalan napas untuk ventilasi dan oksigenasi yang adekuat
- Segera pasang jalur akses intravena atau intraosseus sebagai langkah awal untuk mengelola bayi dengan syok (dalam 0–5 menit)
- Perlu diingat bahwa bayi dengan syok, hepatomegali, sianosis dan terdapat perbedaan tekanan antara ekstremitas atas dan bawah, harus segera diberi prostaglandin dalam waktu 10 menit sampai dengan kelainan jantung kongenital dapat disingkirkan

- Elemen kunci dalam manajemen syok septik neonatal adalah pengenalan adanya infeksi. Salah satu faktor yang paling penting dalam perjalanan penyakit dari infeksi ke syok septik adalah penggunaan antibiotik yang tidak tepat atau terlambat.

Resusitasi inisial/ awal

Panduan terapi untuk manajemen sepsis berat dan syok septik telah dikembangkan baik untuk dewasa, anak atau bayi cukup bulan, namun masih belum ada konsensus yang mantap untuk bayi prematur atau kurang bulan. Panduan untuk bayi prematur ini sangatlah diperlukan. Sesuai keadaan emergensi neonatal pada umumnya, manajemen syok septik dimulai dengan⁴:

- A,B,C., yaitu A= *airway cleaning*, B= *breathing* dan C= *circulation*.
- Intubasi karena sering neonatal sepsis sering memberikan gambaran apnu, distress respirasi berat dan mungkin memerlukan intubasi.
- Setelah meyakinkan bahwa jalan napas sudah stabil dan dapat memelihara volume baru agar pertukaran gas adekuat harus segera diberikan antibiotik yang dilanjutkan dengan
- Penilaian disfungsi kardial sangat penting
- Segera sesudah lahir, kateter vena umbilikal dapat digunakan untuk resusitasi tetapi di luar waktu ini, jalur vena perifer maupun vena sentral penting untuk digunakan untuk resusitasi volume cairan, pemberian antibiotik dan terapi vasopresor
- Terapi yang tepat termasuk restorasi cepat perfusi jaringan yang adekuat, telah menunjukkan hasil luaran yang meningkat baik pada orang dewasa, anak dan juga pada bayi.

Preload dan penggantian volume cairan :

Terapi cairan dengan akses perifer atau intraosseus harus segera dimulai setelah kontrol saluran napas dan usaha napas sudah dilakukan dengan lengkap. *Preload* yang optimal merupakan jalan yang paling optimal untuk meningkatkan curah jantung. Pengembangan volume intravaskular yang dipandu dengan pemeriksaan fisik dan diuresis, sering cukup untuk memperbaiki tekanan darah dan perfusi perifer. Edema paru dengan kelebihan cairan jarang dijumpai pada kelompok umur anak. Penggantian volume cairan dengan 20 ml/kg BB dengan Na Cl fisiologis atau Ringer laktat dapat diberikan secara aman dan dapat diulang bila diperlukan (40–80 ml/kg BB). Masih terdapat kontroversi tentang pemberian koloid.⁹

Tujuan akhir terapi

Meskipun belum terdapat secara luas metode yang sudah diuji baik tentang pengukuran keterlibatan hemodinamik pada syok sepsis neonatal, secara umum klinisi harus mendasarkan pengamatannya atas tanda vital dan pemeriksaan fisik untuk keputusan pemberian terapi. MAP (*mean arterial pressure*) meskipun belum merefleksikan aliran darah sistemik, namun pemantauan tekanan darah dan parameter lain seperti *capillary refill time* dan diuresis merupakan informasi tidak langsung tentang kecukupan aliran darah organ. Dugaan untuk tujuan akhir terapi pada neonates aterm adalah sebagai berikut⁴ :

- Capillary refill time < 2 detik
- Nadi normal tanpa ada perbedaan antara nadi sentral dan perifer
- Akral hangat
- Diuresis > 1ml/kg /jam
- Serum laktat
- Saturasi vena campuran :> 70%.

Tujuan akhir terapi untuk prematur : belum ditentukan secara tepat namun tujuan sama seperti bayi aterm cukup masuk akal/beralasan. BBLSR mempunyai tantangan yang besar untuk menentukan tujuan akhir terapi pada syok septik. Penilaian MAP, diuresis dan *capillary refill* mungkin bukan merupakan penentu aliran darah sistemik yang berguna bagi BBLSR terutama pada 27 jam pertama. Sebagai tambahan kontribusi Hemoglobin fetal dapat mempengaruhi ketepatan saturasi oksigen vena sentral (ScvO2) pada neonatus.⁴

Untuk masa mendatang teknik pemantauan seperti *functional echocardiography (FE)* dan *nearinfrared spectroscopy (NIRS)* mungkin dapat memberi data fisiologik untuk mengoptimasi manajemen syok septik. FE dapat memberikan data *bedside* untuk menilai curah jantung, resistensi pembuluh darah perifer dan aliran darah organ sebagai respons terhadap terapi volume, koloid dan vasoaktif. Di samping itu FE juga dapat untuk menilai aliran vena kava superior yang diduga dapat merupakan marker pengganti aliran darah serebral (*cerebral blood flow*) dan harus dipelihara >40 ml/kg/menit. Penurunan aliran SVC jangka panjang dihubungkan dengan luaran neurodevelopmental pada BBLSR. Bila tidak tersedia FE untuk memantau aliran SVC, *capillary refill time* >4 detik, ditambah kadar serum laktat > 4 mmol/L mempunyai spesifitas 97% untuk mengenali BBLSR dengan aliran SVC rendah pada hari pertama kehidupan. NIRS dapat digunakan untuk memantau perfusi organ target secara non invasif. Kombinasi FE dan NIRS dengan pengukuran secara tradisional (MAP, Sp O2, *capillary refill*) dan laboratorium intermiten untuk evaluasi perfusi jaringan seperti PH, saturasi vena campuran, kadar serum laktat dan defisit asam basa dapat digunakan monitoring ideal untuk syok septik dan respos terapi.⁴

Panduan yang baru untuk manajemen segera sepsis berat pada anak dan dewasa menempatkan pentingnya infus cairan intra vena, segera dan cepat. Tujuan segera adalah mengoreksi respons cairan sirkulasi hemodinamik. Disamping itu asumsi umumnya adalah ekspansi volume efektif yang beredar akan memperbaiki hipotensi, memperbaiki perfusi perifer dan organ target yang diamati, mengoreksi abnormalitas defisit laktat. Anehnya asumsi ini menggantikan fakta yang sudah diketahui bahwa curah jantung sering

meningkat pada dewasa dan anak, meskipun kinerja miokardial mungkin terganggu. Lebih lanjut pada anak sepsis akan memicu disfungsi miokardial dan mungkin meningkatkan kemungkinan tidak responsif terhadap cairan. Kenyataannya pada dewasa dan anak, tidak terdapat data yang dapat dipercaya bahwa peningkatan curah jantung disebabkan oleh ekspansi cairan itu berguna atau *reliable* untuk dicapai. Lebih lanjut tidak ada data dari manusia bahwa penambahan cairan (20 ml/kg) secara nyata dapat menaikkan tekanan darah.¹⁰

Perawatan penunjang pada bayi dengan syok septik

Perawatan penunjang umum

Bukti dan rekomendasi

Bertahannya seorang bayi sakit dengan sepsis sering tergantung pada perawatan penunjang yang progresif. Neonatus harus dirawat dalam lingkungan suhu yang hangat, harus diusahakan mencegah hipo/hipertermia, dengan mengurangi konsumsi oksigen. Perawatan nutrisi agresif diperlukan untuk melawan keadaan katabolisme yang disebabkan oleh sepsis. Dijumpai beberapa bukti spesifik dalam hubungannya dengan perawatan penunjang untuk neonatal sepsis. Panduan umum perawatan penunjang adalah sebagai berikut¹¹ :

- Saturasi oksigen harus dipelihara pada rentang normal dan ventilator mekanik mungkin diperlukan bila dijumpai peningkatan usaha napas (*work of breathing*)
- Ekspansi volume dengan menggunakan kristaloid dan inotropik sangat penting untuk memelihara perfusi dan tekanan darah.
- Anemia, trombositopenia dan PIM/DIC, diterapi dengan transfusi yang tepat. *Packed red cells* dan *fresh frozen plasma* mungkin dapat digunakan untuk anemia dan diatesis hemoragika.

- Bayi sangat rentan terjadinya kehilangan cairan dan harus dirawat di bawah pemancar panas (*radiant warmer*) atau inkubator dan harus dalam lingkungan suhu normal
- Hipoglikemi ditentukan bila kadar glukosa darah <45 mg/dL. Bayi dengan sepsis harus dilakukan skrining untuk hipoglikemia dan bila terjadi segera diobati dengan D10 % 2 ml/kg BB diteruskan dengan infus intravena 6–8 mg/kg BB/menit dengan memantau kadar glukosa secara periodik.

Manajemen syok septik neonatal terdiri dari ^{9,11}:

- Resusitasi cairan dengan bolus isotonik (20 ml/kgBB selama 15 menit) sampai dengan volume maksimal 60 ml/kg BB.
- Hipoglikemia dan hipokalsemia harus dikoreksi. Hipokalsemia diterapi dengan pemberian kalsium glukonat dengan dosis 2ml/kg BB secara pelan-pelan
- Bila syok menetap, harus segera dipasang jalur vena sentral dan arterial
- Pemberian obat vasoaktif harus dimulai dengan dopamin sebagai pilihan pertama
- Bila sesudah jam pertama sirkulasi tidak membaik, dengan penunjang tekanan (*pressure support*), kemungkinan insufisiensi adrenal dapat dipertimbangkan dan harus segera dimulai terapi hidrokortison.

Sebelum berbicara tentang manajemen cairan pada neonatus sebaiknya dibahas tentang fisiologi cairan pada neonatus.

Fisiologi Cairan tubuh bayi

Neonatus mengandung lebih banyak air dibanding dewasa : 75–80% air dengan sebagian besar adalah cairan ekstraselular (*extracellular fluid (ECF)*). Pada saat lahir jumlah cairan intersisial proporsional sebanyak 3 kali lebih besar dari dewasa. Pada usia 12 bulan, menurun sampai 60 % dibanding nilai dewasa. Total cairan tubuh adalah suatu persentase

dari total berat badan yang menurun secara progresif sesuai dengan penambahan umur.¹¹

Komposisi cairan tubuh

Komposisi cairan tubuh neonatus, 75 % cairan (40% ECF , 35 % ICF) . Bayi aterm biasanya kehilangan 5–10% berat badannya pada minggu pertama kehidupannya, sebagian besar ini adalah kehilangan cairan. Bayi prematur mempunyai komposisi yang proporsi air lebih banyak pada usia gestasi 23 minggu, cairan tubuh 90% (60% ECF, 30 % ICF) dan kehilangan 10–15 % berat badannya pada minggu pertama kehidupannya. Bayi kecil untuk masa kehamilan (KMK) dan prematur juga mempunyai komposisi cairan yang lebih tinggi (90% untuk KMK dan 84% untuk bayi sesuai masa kehamilan (SMK) pada janin usia 25–30 minggu gestasi.¹²

***Insensible water loss* = Kehilangan cairan yang tidak terlihat**

Insensible water loss (IWL) atau kehilangan cairan yang tidak terlihat adalah kehilangan cairan yang tidak dapat diukur. Ini sebagian besar terdiri dari kehilangan cairan lewat evaporasi, melalui kulit, (2/3) atau respirasi (1/3) IWL bervariasi sesuai dengan usia gestasi, semakin muda usia gestasi semakin besar *IWL*. Bukti dari percobaan binatang menduga bahwa jalur aquaporin yang mengatur *IWL* ini dan diatur secara bertahap. Pentingnya *IWL* adalah juga tergantung pada usia kehamilan. Ketebalan kulit sesuai dengan usia, *IWL* menurun begitu bayi preterm menjadi aterm. Bayi yang menggunakan ventilator mekanik menerima gas yang didinginkan, maka *IWL* dari paru pun berkurang pada bayi ini.¹⁰

***Sensible water loss* = Kehilangan cairan yang terlihat**

Kehilangan cairan yang dapat terlihat misalnya : urin, feses, (karena diare, kolostomi) cairan lewat pipa nasogastrik atau orogastrik, cairan serebrospinal yang dikeluarkan lewat drainase ventrikular.^{9,10}

Manajemen cairan pada neonatus

Manajemen cairan pada neonatus sangat penting karena mempunyai metode khusus karena meliputi ***FEN (fluid, electrolyte and nutrition)*** atau cairan, elektrolit dan nutrisi (CEN), dengan perhatian khusus pada pasien dengan kebutuhan cairan dan elektrolit yang kompleks. Ini termasuk BBLSR, dan BBLSAR juga bayi yang sedang dilakukan bedah abdomen dan sepsis. Biasanya bayi ini perlu dirawat di *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)*. Manajemen CEN dalam konteks gangguan asam basa (misalnya asidosis, alkalosis), hiperkalsemia, gangguan magnesium, gangguan metabolik dan komplikasi pemberian *total parenteral nutrition (TPN)* perlu mendapat perhatian. Bayi yang dirawat di NICU memerlukan cairan intravena dan terjadi perubahan cairan antara ICF, RCF dan kompartemen vascular. Oleh karena itu perhatian yang khusus untuk cairan dan keseimbangan elektrolit sangatlah penting. Apabila cairan yang tidak tepat diberikan maka morbiditas yang serius dapat terjadi akibat cairan dan ketidak seimbangan elektrolit. Perhatian yang kurang memadai terhadap nutrisi pada periode neonatal dapat mengakibatkan gagal tumbuh, osteopenia prematur dan komplikasi lain.¹⁰

Terapi cairan

Kontroversi yang timbul saat akan memulai terapi cairan pada pasien dengan sepsis adalah :

- Kapan akan mulai memberi cairan
- Berapa jumlah cairan yang akan diberikan
- Jenis cairan apa yang akan diberikan

Resusitasi awal

Resusitasi pasien dengan sepsis berat atau sepsis yang dipicu oleh hipoperfusi jaringan (hipotensi atau asidosis laktat) harus segera dimulai begitu sindrom dikenali dan harus tidak boleh ditunda untuk segera dirawat di NICU. Peningkatan kadar asam laktat

menunjukkan adanya hipoperfusi jaringan bagi pasien yang tidak mempunyai faktor risiko hipotensi. Selama 6 jam pertama resusitasi tujuan resusitasi awal pada sepsis yang dipicu hipoperfusi adalah sebagai berikut sebagai salah satu bagian dari protokol terapi¹³:

- Tekanan vena sentral : 8–12 mm Hg
- Mean arterial pressure ≤ 65 mm Hg
- Diuresis ≤ 0.5 mL.kg⁻¹.hr⁻¹
- Saturasi vena sentral (vena kava superior) atau saturasi oksigen campuran $\leq 70\%$

Suatu penelitian di Pittsburg Pennsylvania tentang *Early Reversal of Pediatric-Neonatal Septic Shock by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome* yang bertujuan untuk menentukan apakah sikap awal dan praktek penggunaan resusitasi oleh dokter umum di komunitas konsisten dengan *the new ACCM-PALS Guidelines* dan menunjukkan peningkatan atau perbaikan luaran. Metode yang digunakan adalah kohort retrospektif selama 9 tahun (Januari 1993 – Desember 2001) yang melibatkan 91 bayi dan anak yang dirawat di rumah Sakit komunitas. Syok ditentukan dengan menurunnya tekanan darah sistolik dan *capillary refill time*. Praktek resusitasi sesuai dengan *ACCM-PALS Guidelines*, dan diukur angka mortalitas rumah sakit. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa pengenalan dini dan resusitasi agresif pada syok pediatrik dan neonatal dapat menyelamatkan jiwa pasien. Rekomendasi penelitian ini adalah mempromosikan program pendidikan *ACCM-PALS*, pemberian cairan secara cepat dengan eskalasi yang bijak dan terapi inotropik dapat memperbaiki luaran.

Praktek Resusitasi Cairan di Rumah Sakit Umum di daerah

Praktek pemberian resusitasi cairan di rumah sakit umum di daerah mungkin tidak adekuat. Suatu penelitian seperti disebut di atas menduga bahwa praktek resusitasi cairan di rumah sakit umum di daerah atau komunitas mungkin tetap konservatif. Dalam observasi penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian volume terapi cairan sama seperti median

terapi cairan yang diberikan (20.0 mL/kg dibanding 23.9 mL/kg) kepada kedua pasien yang masih dalam keadaan syok persisten. Di Rumah sakit umum komunitas diduga memberi terapi cairan 20 ml/kg BB bolus selama resusitasi awal pada syok anak dan bayi, tetapi mereka tidak melanjutkan dengan cairan tambahan dengan bolus pada pasien yang masih syok persisten. Bila mereka menjumpai pasien syok septik berat (pada kasus yang meninggal) ternyata mereka lebih memilih langsung eskalasi memberi obat inotropik daripada cairan tambahan. Meskipun sebagian besar anak memang perlu inotropik / dukungan vasopresor, dampak hemodinamik dari infus katekolamin mungkin akan dihambat kerjanya apabila resusitasi cairan tidak adekuat. Alasan untuk pembatasan resusitasi cairan di rumah sakit umum di komunitas masih harus diteliti karena praktek ini seperti bertentangan dengan panduan, karena sepertinya pasien yang meninggal yang mendapat dosis inotropik yang dinaikkan seperti harus mendapat tambahan resusitasi cairan lebih dahulu konsisten dengan *the new ACCM-PALS Guidelines*. Panduan ini menyatakan bahwa langkah eskalasi yang bijak adalah dimulai dengan pembersihan jalan napas dan resusitasi cairan yang adekuat akan menaikkan luaran pasien yang hidup pada syok septik anak dan neonatal.¹⁴

Apakah *ACCM-PALS Guidelines* dapat relevan untuk penerapan di komunitas

Meskipun suatu studi prospektif masih diperlukan untuk menentukan secara pasti apakah *new ACCM-PALS Guidelines* akan efektif dalam meningkatkan luaran pada syok pediatrik dan neonatal, suatu penelitian yang dilakukan Hann dkk telah memberikan dukungan untuk aplikasi di rumah sakit komunitas karena *The new ACCM-PALS Guidelines* ini disusun di suatu pusat pendidikan dokter spesialis anak tanpa memperdulikan dokter umum yang mempunyai kendala keberhasilan penterjemahan dan aplikasi di rumah sakit umum di komunitas. Satu kendala mungkin dapat dihubungkan dengan kebutuhan ketrampilan teknik khusus untuk melakukan terapi spesifik. Misalnya tidak semua tenaga kesehatan yang merawat bayi dan anak memiliki ketrampilan manajemen saluran napas yang baik untuk melakukan intubasi endotrakeal. Juga mungkin sebagian dokter umum di

daerah tidak terampil dalam pemasangan jalur vena sentral pada bayi yang sakit berat. Bagaimanapun juga kebutuhan ketrampilan klinis ini tidak tampak menghalangi penerapan intervensi terapi oleh dokter umum. Dokter umum telah memasang ventilator mekanik pada 79% pasien yang meninggal, juga memasang akses vena sentral sebanyak 38% pada bayi yang meninggal. Kendala edukasi mungkin memegang peran penting dalam keterbatasan implementasi *the new ACCM-PALS Guidelines* di komunitas. Mereka mengobservasi bahwa dokter umum di daerah memberi terapi cairan yang terbatas pada pasien dengan syok persisten. Program edukasi dan revisi mendatang tentang *the ACCM-PALS Guidelines* sangat diperlukan.¹⁴

Manajemen hipotensi dan tunjangan kardiovaskular

Manajemen tunjangan kardiovaskular yang sesuai dengan algoritma untuk langkah bijak sensitif waktu dan tujuan awal (*early goal-directed*) harus dilakukan pada bayi prematur dan aterm yang mengalami syok septik. Bayi prematur memerlukan perhatian khusus terhadap algoritma ini karena fisiologinya yang unik dan risiko terjadinya komplikasi berbeda dengan bayi aterm. Definisi hipotensi dan syok pada bayi prematur kurang jelas terutama pada periode awal neonatus. Tekanan darah mungkin merupakan indikator aliran darah sistemik yang kurang baik pada bayi prematur. di samping kurangnya pengukuran yang adekuat tentang perfusi jaringan dan penyampai oksigen. Faktor perancu yang lain dalam manajemen syok neonatal adalah penggunaan inotropik (dopamine, dobutamin), pada prematur yang mengalami hipotensif belum menunjukkan perbedaan bermakna dalam meningkatkan luaran jangka pendek dan jangka panjang. Pertimbangan ini belum berdasarkan kedokteran berbasis bukti, namun tidak berbahaya dan beberapa neonatologist masih menggunakan dengan tujuan untuk menaikkan MAP.⁴ Begitu keputusan diambil untuk mengobati hipotensi dengan atau tanpa adanya syok pada neonatus, maka direkomendasikan untuk resutasi awal adalah dengan bolus cairan (kristaloid). Bayi aterm atau bayi preterm yang lebih tua, ekspansi volume secara agresif sejumlah 20–40 ml/kg BB harus dipertimbangkan. Berbeda dengan luaran resusitasi

cairan agresif pada populasi yang lebih tua. Tidak ada bukti yang mendukung ekspansi volume cairan secara dini pada BBLSR dan ada risiko yang signifikan terjadinya perdarahan intrakranial yang dihubungkan dengan ekspansi volume cairan secara cepat dalam umur beberapa hari sesudah kelahiran. Pada bayi prematur yang mengalami hipotensi, direkomendasikan untuk memberi bolus tunggal garam fisiologis 10–20 ml/kg BB dalam 30–60 menit dan apabila intervensi lanjut diperlukan, maka dimulai pemberian obat vasoaktif. Dopamin biasanya merupakan pilihan pertama obat vasoaktif dengan dosis permulaan 5–10 ug/kgBB/menit dan dosis eskalasi bila diperlukan. Untuk neonatus dengan syok yang tidak dapat diatasi dengan resusitasi cairan dan dopamin, mungkin diperlukan beberapa terapi tambahan dengan glukokortikoid, katekolamin dan vasodilator inotropik. Epinefrin atau norepinefrin untuk syok refrakter pada neonatus telah dipelajari pada penelitian yang sangat terbatas.⁴

Tabel 1. Panduan rekomendasi

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Pada neonatus dan anak dengan hipovolumia peilihan pertama adalah resusitasi cairan dengan garam fisiologis (Grade A)2. Bila sejumlah cairan masih diperlukan, mungkin masih dapat digunakan koloid sintetis karena durasinya lama di dalam sirkulasi (Grade C)3. Volume cairan resusitasi awal adalah dengan 10–20 ml/kgBB dan dosis ulangan disesuaikan dengan respons klinik individual (Grade C) |
|---|

Sumber : Boluyt N . Bollen CW. Bos AP ., Kok JH , Offringa M .¹⁴

Hipoglikemi dan hipokalsemi

Koreksi hipoglikemi dan hipokalsemi harus dilakukan bila diperlukan. Hipoglikemi dapat menyebabkan kerusakan neurologis bila tidak dikoreksi. Hiperglikemi khususnya yang dipicu oleh kortisol akan menekan kekebalan /imunosupresif dan protrombotik, sehingga pasien akan meninggal akibat resistensi terhadap insulin yang mencegah glukosa masuk ke dalam siklus Krebs. Pemberian insulin secara dini pada terapi hiperglikemi menjamin

bahwa glukosa akan masuk ke dalam siklus Krebs khususnya ke otot jantung. Tidak terdapat konsensus tentang kadar glukosa darah ideal tetapi disepakati bahwa tidak boleh <30 mg/dL. Begitu pula tidak ada kesepakatan berapa batas atas kadar glukosa darah apabila terapi insulin harus diberikan. Beberapa literature menyebutkan bahwa kadar glukosa 178 mg/dL pada anak mempunyai risiko kematian sebanyak 2.59 kali lipat. Penelitian lain menyebutkan pada BLSAR yang mempunyai kadar glukosa >150 mg/dL juga mempunyai risiko kematian yang tinggi. Cairan yang mengandung dekstrosa 10 % sebagai cairan rumatan cukup untuk menyediakan kalori (4–8 mg/kg/menit). Pada keadaan sepsis, kontrol keadaan hiperglikemik sangat diperlukan untuk mencegah perubahan kadar glukosa, oleh karena itu dianjurkan untuk mencegah fluktuasi yang cepat kadar glukosa darah dengan memberikan bolus infus glukosa dengan konsentrasi tinggi. Hiperglikemi yang mencapai puncak tertinggi berhubungan dengan beratnya penyakit. Insulin diberikan apabila kadar glukosa 180 mg/dL pada syok refrakter dan bila bayi tidak memberi respons.⁵

Bila terjadi hipokalsemi harus dilakukan normalisasi dengan pemberian kalsium terionisasi sebagai tujuan terapi hipokalsemi karena hipokalsemi dapat mengakibatkan disfungsi jantung yang ireversibel.⁵

Terapi bikarbonat

Tidak terdapat bukti yang mendukung bahwa terapi karbonat pada terapi hipoperfusi yang dipicu oleh asidemia selama keadaan sepsis. Cairan bikarbonat sangat hiperosmolar meskipun sudah diencerkan. Bila diberikan secara infus cepat akan meningkatkan risiko perdarahan ventrikular terutama pada bayi prematur.⁵

Pemberian nutrisi

Penyakit berat akan mengakibatkan proses katabolisme yang meningkatkan kebutuhan metabolisme bayi khususnya bayi prematur yang mempunyai massa otot dan cadangan energi yang kurang. Sejumlah energi, mineral dan vitamin yang adekuat dapat diberikan

secara oral dibanding dengan nutrisi parenteral total untuk mengurangi translokasi bakterial dari mukosa usus ke sirkulasi dan meningkatkan fungsi mukosa usus.⁵

Pengganti volume cairan

Evaluasi mikrosirkulasi pada bayi prematur yang mengalami sepsis menunjukkan bahwa perubahan sudah terjadi 24 jam sebelum munculnya parameter sistemik sepsis. Kerusakan endothelium vaskular disebabkan oleh mediator inflamasi yang mengakibatkan terjadinya vasodilatasi dan berpindahnya cairan ke rongga intersisiil yang kemudian terjadi penurunan volume intravaskular, maka bayi yang mengalami syok sering memerlukan volume pengganti cairan untuk memelihara dan atau memperbaiki perfusi jaringan agar adekuat. Penurunan angka kematian yang signifikan telah terjadi dalam waktu singkat. Latar belakang penting adalah memelihara preload dan perfusi jaringan. Penggantian volume cairan dapat dilakukan dengan menggunakan kristaloid, koloid atau komponen darah bila terjadi perdarahan. Sebetulnya belum adanya kesepakatan atau konsensus dalam literatur tentang produk darah yang mana yang efektif dibanding yang lain. Dalam praktek klinis kristaloid telah dipakai lebih ekstensif karena lebih murah, retensi cairan dan insiden terjadinya efek samping rendah. Garam fisiologis (NaCl 0.9 %) dan Ringer laktat (RL) merupakan contoh 2 cairan yang sering digunakan untuk ekspansi volume. Cairan koloid yang mengandung mineral dan elektrolit akan menaikkan tekanan onkotik dan tidak mudah untuk melewati membran semipermeabel mungkin berada dalam rongga intravaskuler lebih lama dibanding kristaloid dan memungkinkan untuk menggunakan volume lebih kecil dengan insiden edema paru yang lebih sedikit. Koloid yang sering digunakan untuk ekspansi volume adalah albumin 5 %. Pada bayi aterm atau prematur yang lebih tua ekspansi volume yang agresif dengan bolus cairan 10–40 ml/kgBB sampai dengan 60 ml/kg BB harus dipertimbangkan. Untuk mencegah jejas reperfusi, lebih dipilih untuk menaikkan volume total dan kecepatan cairan daripada memberikan ulangan bolus cairan. Bayi yang telah mendapatkan resusitasi cairan yang cukup dan tidak segera terjadi diuresis spontan, mungkin memerlukan diuretik untuk mencegah overload cairan. Untuk

bayi yang sangat prematur tidak terdapat bukti yang mendukung untuk ekspansi volume secara dini, karena adanya risiko perdarahan intrakranial yang dihubungkan dengan ekspansi volume yang cepat akibat perfusi serebral yang fluktuatif dan terjadinya gagal jantung dan atau sirkulasi pulmonal yang berlebihan akibat aliran atau pira dari kiri ke kanan melalui patent duktus arteriosus khususnya pada kasus anemia. Pada syok sepsis apabila kadar hemoglobin di bawah 12 g/dL(Hb, 12 g/dL) direkomendasikan transfusi *packed red cell*.⁵

RINGKASAN

- Angka kematian akibat syok septik pada masih cukup tinggi
- Insidensi neonatal sepsis terjadi pada 0.5–8.0 / 1000 kelahiran dan kebanyakan terjadi pada bayi berat lahir rendah (BBLR)
- Manifestasi klinis yang harus diperhatikan adalah keadaan syok septik, hipotensi dan kadar laktat yang meningkat .
- EGDT perlu diperhatikan dan dilaksanakan namun dalam praktek implementasinya beberapa komponen masih sulit dilaksanakan. Untuk itu perlu pelatihan untuk ketrampilan pemasangan komponen tersebut .
- Manajemen syok septik meliputi manajemen antibiotik, resusitasi cairan, menjaga patensi jalan napas dan nutrisi.
- Inisial resusitasi sangat penting untuk dilakukan secara dini dan segera begitu diagnosis syok septik ditegakkan.
- Pemberian koloid juga harus dipertimbangkan namun EBM nya masih belum kuat.
- Obat vasopresor dan volume pengganti cairan dan transfusi komponen darah sangat penting dan harus digunakan sesuai dengan kebutuhan dan indikasi
- Tidak terdapat bukti berbasis kedokteran yang mendukung pemberian terapi bikarbonat untuk keadaan asidosis akibat syok septik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dutta S; Kadam S Saini SS.; Management of Neonatal Sepsis in NNF Clinical Practice Guidelines. (internet) (Cited March, 23, 2013) Downloaded from www.nnfpublication.org
2. Merck Manual Professional. Neonatal Sepsis: Infections in Neonates. (Internet) (Cited March 23, 2013). Available in : http://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/infections_in_neo
3. von Rosenstiel N, von Rosenstiel I and Adam D. Management of Sepsis and Septic Shock in Infants and Children. Paediatr Drugs 2001; 3 (1)
4. Wynn JL, MDa and R. Wong HR. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. Clin Perinatol. 2010 June ; 37(2): 439–479. doi:10.1016/j.clp.2010.04.002
5. Decembrino, L, Ruffinazzi, G D'Angelo A, Decembrino N, Paolo Manzoni, Boncimino A and Stronati. M Septic shock in neonates. (internet) (cited March 22, 2013). Available in : <http://www.intechopen.com>
6. Puopolo KM, Epidemiology of Neonatal Early-onset Sepsis. Neoreviews 2008;9:e571/ DOI: 10.1542/neo.9-12-e571
7. Gordon A, Russell J, Crit Care. 2005; 9(6): 647–648. Published online 2005 November 23. doi:10.1186/cc3951. Available from : (<http://dx.doi.org/10.1186%2Fcc3951>)
8. O'Neill R, Morales M, Jule M,. Early Goal-Directed Therapy (EGDT) for Severe Sepsis/Septic Shock J Emerg Med. 2012;42(5):503-510
9. Khilnani, P Satish Deopujari S and Carcilo J. Recent Advances in Sepsis and Septic Shock Indian Journal of Pediatrics, Volume 75–August, 2008
10. Hilton AK and Bellomo R. Totem and Taboo: Fluids in sepsis. Critical Care 2011, 15:164. (Internet)(cited March 20, 2013). Available in : <http://ccforum.com/content/15/3/164>

11. Brandis K. Fluid Physiology'. (Internet) (cited March 24, 2013). Available from <http://www.AnaesthesiaMCQ.com>
12. Ambalavana N. Fluid, Electrolyte, and Nutrition Management of the Newborn. (Internet) (Cited March 23,2013). Available in : <http://emedicine.medscape.com/article/976386-overview> 23,2013).
13. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Debra M. Watson RS,. Westerman ME, and RA. Orr, Early Reversal of Pediatric-Neonatal Septic Shock by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome. *Pediatrics* 2003;112:793–799
14. Boluyt N . Bollen CW. Bos AP. Kok JH , Offringa M . Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: a Dutch Pediatric Society evidence-based clinical practice guideline. (internet) (cite March, 27, 2013) Intensive Care Med. DOI 10.1007/s00134-006-0188-4

Terapi Cairan pada Syok Septik Pediatrik

Moh. Supriatna TS, Yusrina Istanti

PENDAHULUAN

Sepsis yang merupakan respons sistemik host terhadap infeksi mikroba adalah penyebab utama kematian di *Intensive Care Unit (ICU)*. Dilaporkan bahwa di negara maju kejadian sepsis sekitar 2,8 juta kasus pertahun dengan angka kematian kurang dari 40%.¹ Data di Amerika dan Eropa menyebutkan bahwa sepsis berat terjadi pada 2–11% dari jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit atau di unit perawatan intensif. Dilaporkan bahwa mortalitas sepsis berat pada tahun 1995 di Amerika 10,3% pada dewasa dan 7,8% pada anak yang sebelumnya sehat serta 12,8% pada anak dengan penyakit mendasari.² Data insidens sepsis di Indonesia baik di pusat pendidikan maupun pelayanan khusus pediatri belum ada. Di unit perawatan intensif pediatri (*Pediatric Intensive Care unit, PICU*) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) yang merupakan pusat rujukan nasional, sebanyak 19,3% dari 502 pasien yang dirawat mengalami sepsis dengan mortalitas mencapai 54%.³ Berdasarkan *data based* PICU RS Dr. Kariadi Semarang (RSDK) tahun 2012, dari 288 pasien yang dirawat terdapat 48 pasien (21,05%) yang didiagnosis sepsis dengan mortalitas mencapai 43,75%.

Syok septik merupakan kegawatan kardiovaskuler yang ditandai dengan turunnya *preload* dan curah jantung akibat serangkaian kaskade inflamasi yang menyebabkan kebocoran vaskuler, defisit volume intravaskuler dan edema intersisiel.⁴ Akibat lebih lanjut dari keadaan tersebut adalah gangguan perfusi jaringan. Apabila tidak dilakukan resusitasi dengan tepat sejak awal, maka buruknya perfusi jaringan akan berlanjut menjadi gagal organ dan berakhir dengan kematian. Mengingat masih tingginya mortalitas, perlu dilakukan upaya untuk memperbaiki luaran sepsis dan syok septik, terutama kecepatan dan ketepatan resusitasi awal setelah sepsis ditegakkan salah satunya adalah terapi

cairan. Sampai saat ini masih banyak kontroversi pemberian terapi cairan pada sepsis sehingga banyak dilakukan penelitian untuk mendapatkan protokol terbaik yang sesuai dengan keadaan wilayah setempat.

DEFINISI

Sistemic Inflammatory Respons syndrome (SIRS)

Terdapat 2 atau lebih dari 4 kriteria, salah satunya harus ada suhu yang tidak normal atau jumlah leukosit:

1. Suhu oesofagus (core) > 38.5°C atau < 36°C
2. Takikardia yaitu denyut jantung rata-rata 2SD diatas normal sesuai umur, tanpa ada rangsangan dari luar, sakit, atau obat; atau terdapat kenaikan denyut jantung yang diketahui penyebabnya selama waktu 0,5–4 jam; atau pada anak < 1 tahun : bradikardia yaitu denyut jantung rata-rata < 10th persentil sesuai umur tanpa adanya rangsang vagal, obat penghambat beta, penyakit jantung bawaan atau adanya bradikardi tanpa penyebab yang jelas dalam waktu 0,5 jam
3. Rata-rata frekuensi napas > 2SD harga normal sesuai umur atau pemasangan ventilator mekanik akut yang tidak ada hubungannya dengan penyakit neuromuskuler atau anestesi umum
4. Leukositosis atau leukopenia tidak ada hubungannya dengan kemoterapi, atau neutrofil imatur > 10%

Infeksi

Adanya kecurigaan atau terbukti adanya infeksi pada kultur jaringan, darah, atau *polimerase chain reaction* atau adanya sindroma klinis yang dihubungkan dengan kecurigaan infeksi. Bukti infeksi termasuk pemeriksaan fisik, pencitraan, atau laboratorium.

Sepsis

SIRS dengan adanya kecurigaan atau terbukti adanya infeksi.

Sepsis berat

Sepsis dengan adanya satu dari: disfungsi kardiovaskuler atau sindroma distres respirasi atau terdapat 2 disfungsi organ yang lain.

Syok septik

Sepsis dan disfungsi organ kardiovaskuler dan hipotensi yang refrakter terhadap pemberian cairan.²

PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS SEPSIS

1. Inflamasi tidak terkontrol

Beberapa sitokin menyebabkan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dan sepsis, yaitu tumor *necrosis factor-α* (TNF-α), interleukins (IL-1β, IL-8, IL-6, IL-10, IL-4, IL-13), interferon γ dan *transforming growth factor-β* (TGF-β). IL-10, IL-4, TGF-β adalah sitokin anti-inflamasi. TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, dan IL-10 mempunyai hubungan dengan morbiditas dan mortalitas sepsis.⁵⁻⁷ Sitokin-sitokin tadi berinteraksi satu sama lain membentuk jaring-jaring dan saling menguatkan. Dilepasnya sitokin-sitokin tadi akan memacu kaskade mediator non-protein lainnya yaitu *platelet activating factor* (PAF), prostaglandin, *nitric oxide*, *acute phase protein* yang menyebabkan trombosis di mikrovaskuler, peningkatan permeabilitas kapiler, menurunnya tahanan pembuluh darah sistemik (*systemic vascular resistance*/SVR), apoptosis sel endotel dan epitel. Berubahnya aliran darah regional dan trombosis mikrovaskuler menyebabkan iskemia jaringan.^{5,8,9}

2. Kegagalan sistem imun

Penderita sepsis menunjukkan gambaran yang konsisten dengan immunosupresif, termasuk *delayed hypersensitivity*, ketidakmampuan untuk menghilangkan infeksi, dan predisposisi terjadinya infeksi nosokomial.¹⁰⁻¹² Pada awalnya, sepsis menunjukkan peningkatan mediator pro-inflamasi, selanjutnya apabila sepsis terus menetap terdapat pergeseran ke arah anti-inflamasi dan immunosupresif.^{13,14} Terdapat bukti bahwa darah penderita sepsis yang dirangsang oleh lipopolisakarid akan melepas TNF-α dan IL-β dalam jumlah sedikit dibandingkan kontrol.¹⁵ Pemberian interferon γ akan memperbaiki keadaan immunosupresif pada sepsis, dan memperbaiki produksi TNF-α makrofag dan meningkatkan angka kesembuhan. Mekanisme immunosupresif pada sepsis disebabkan oleh perubahan dari respons inflamasi (Th1) ke anti-inflamasi (Th2), anergi, apoptosis (hilangnya CD4 sel T, sel B, dan sel dendrit), dan hilangnya ekspresi makrofag MHC-II dan molekul ko-stimulasi.¹⁶

3. Faktor genetik

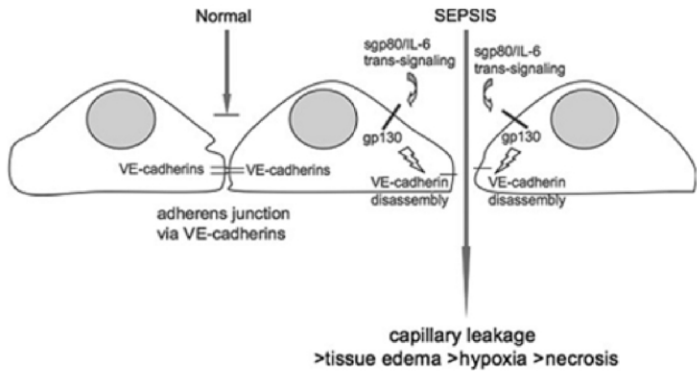
Polimorfisme reseptor TNF, IL-1, Fc, dan TLR mempunyai peranan dalam angka kematian penyakit infeksi.¹⁷⁻¹⁹ Polimorfisme gen sitokin dapat menentukan konsentrasi sitokin pro- dan anti-inflamasi dan mempengaruhi apakah seseorang akan menunjukkan respon hiper atau hipoinflamasi terhadap suatu infeksi. Risiko kematian pada sepsis dihubungkan dengan polimorfisme TNF-α dan TNF-β.¹⁹

4. Disfungsi endotel pada sepsis

Disfungsi endotel dan aktivasi endotel dapat disebabkan oleh bakteri patogen atau lipopolisakarida (LPS) dari dinding bakteri menyebabkan berubahnya fungsi endotel dari anti ke- pro-koagulan.²⁰ Hal ini dihubungkan dengan menurunnya sintesis trombomodulin (TM), menurunnya *tissue-type plasminogen activator* dan heparan, meningkatnya ekspresi

tissue factor (TF) dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), dilepasnya mikropartikel yang mengekspresikan TF, molekul adhesi seperti P-selektin, E-selektin, *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM), *Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) yang menyebabkan meningkatnya rolling, adheren yang kuat, dan transmigrasi leukosit ke tempat terjadinya jejas.²¹⁻²³ Aktivasi sel endotel juga akan menyebabkan melekatnya trombosit pada dinding pembuluh darah.²⁴⁻²⁷ Vasodilator seperti *nitric oxide*, *prostacyclin* dan vasokonstriktor: endotelin, tromboksan, *platelet-activating factor* menyebabkan terjadinya perubahan pada keseimbangan vasokonstriktor dan vasodilator.^{28,29} TNF- α menyebabkan peningkatan permeabilitas sel endotel secara invitro dan invivo,^{30,31} dan pada akhirnya terjadi hipovolemia, hemokonsentrasi, dan stasis aliran darah.

Berbagai penelitian dilakukan untuk mengetahui pengaruh mediator yang dikeluarkan saat sepsis terhadap fungsi sel endotel, salah satunya adalah peran interleukin-6 (IL-6) terhadap terjadinya kebocoran vaskuler.³²



Gambar 1. Peran trans-signaling IL-6 terhadap terjadinya kebocoran vaskuler pada sepsis.⁵

Diketahui bahwa permukaan pembuluh darah selain dilapisi oleh selapis sel endotel juga dilindungi oleh glikokaliks yang merupakan untaian molekul glikolipid, glikoprotein dan proteoglikan. Glikokaliks berperan penting sebagai barier permeabilitas membran, proteksi membran, adhesi sel dan pengenalan sel. Terdapat 2 jenis glikokaliks yaitu yang tergantung ion kalsium (misalnya kaderin) dan yang tidak tergantung ion kalsium (kelompok *Cellular adhesion Molecul /CAM*). Pada sepsis, dilepaskannya mediator-mediator inflamasi akan menginduksi serangkaian proses yang berpengaruh pada sel endotel maupun glikokaliks. Kruttgen dkk menemukan bahwa trans-signaling IL-6 yang diinduksi oleh sepsis menyebabkan reaksi fosforilasi dan endositosis pada kaderin. Akibat dari proses tersebut fungsi adhesi kaderin terganggu sehingga terbukalah ikatan antar sel endotel yang menyebabkan kebocoran vaskuler.³²

Pada penelitian lain oleh Steppan J dkk ditemukan bahwa pada pasien sepsis berat dan pasca pembedahan mayor abdomen terdapat peningkatan marker glikokaliks (syndecan-1, heparan sulfat) yang menunjukkan terlepasnya glikokaliks dari endotel sehingga kadarnya meningkat di sirkulasi. Keadaan klinis yang mendukung dari hasil penelitian ini adalah terjadinya kebocoran plasma ke rongga intersisiel yang berakibat edema dan terganggunya oksigenasi ke jaringan.³³

Selain menyebabkan kebocoran vaskuler, endotoksin maupun mikroorganisme penyebab sepsis menyebabkan koagulopati melalui 3 jalur yaitu: 1. Terbentuknya trombin berlebihan yang diaktivasi oleh *tissue factor* (TF), 2. Terhambatnya jalur antikoagulasi, dan 3. Terhambatnya jalur fibrinolisis yang disebabkan tingginya kadar *plasminogen activating inhibitor-1* (PAI-1). Ketiga patomekanisme tersebut diinisiasi terutama lewat sel-sel endotel yang teraktivasi saat sepsis. Manifestasi klinis yang terjadi dapat berupa trombosis yang berakhir dengan gagal organ atau perdarahan hebat yang sulit dikelola.³⁴

Apoptosis sel endotel, menyebabkan peningkatan respon pro-inflamasi. Rangsangan ICAM-1, VCAM-1 oleh IL-135 meningkatkan produksi *reactive oxygen*

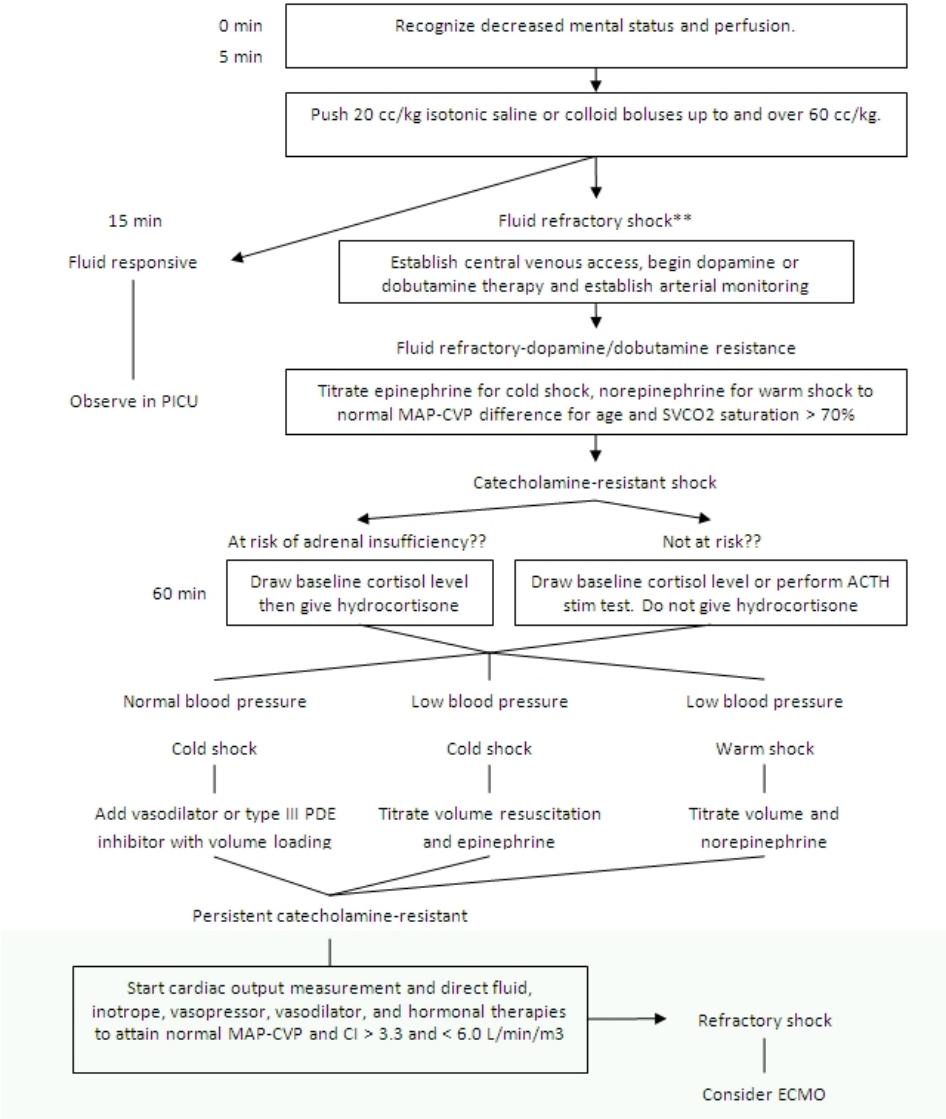
species (ROS), aktivitas prokoagulan,³⁶ menurunnya produksi prostasiklin,³⁷ dan aktivasi komplemen.³⁸

Disfungsi organ akan terus berlanjut, sebagai akibat dari respon inflamasi yang terus menerus, koagulasi, interaksi sel yang menyebabkan oklusi mikrovaskuler, hipoksia, dan disfungsi organ.^{39,40}

TATALAKSANA SEPSIS

Early Goal Directed Therapy (EGDT)

Early Goal Directed Therapy (EGDT) yang dipelopori oleh Rivers dkk., diambil oleh pakar-pakar dari *Surviving Sepsis Campaign* untuk pengelolaan sepsis berat dan syok septik, dengan titik akhir resusitasi yaitu memperbaiki makrosirkulasi dan mikrosirkulasi dengan parameter sebagai berikut: 1. Tekanan vena sentral (TVS) 8–12 mmHg; 2. Saturasi vena sentral (SvcO2) > 70%, kadar asam laktat serum < 2.2 mmol/ ; 3. Perfusi perifer baik ; 4. MAP sesuai umur. Untuk sepsis berat dan syok septik pada anak. EGDT dilengkapi dengan *Pediatric Life Support* program dari *American Heart Association* dan *Task Force for Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Patients in Septic Shock* dari *American College of Critical Care Medicine* (ACCM) terutama dalam hal waktu untuk memulai akses vena dan banyaknya dan kecepatan cairan pada saat resusitasi volume. ACCM merekomendasikan bahwa akses vena harus sudah didapat dalam waktu 5 menit.⁴¹

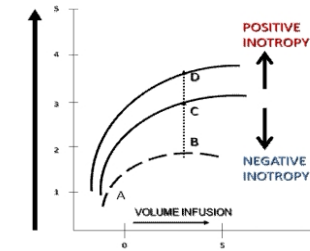


Gambar 2. Protokol EGDT pada sepsis pediatri⁴²

Terapi Cairan pada Sepsis

Sepsis dan syok septik berhubungan dengan defisit volume intravaskuler baik absolut maupun relatif. Defisit absolut terjadi akibat meningkatnya *insensible water losses (IWL)*, gejala yang menyertai seperti muntah dan diare, serta kehilangan cairan dari drain dll. Defisit relatif terjadi akibat vasodilatasi dan kebocoran plasma akibat hilangnya barier endotel. Kebocoran plasma yang berlanjut menyebabkan akumulasi cairan ke ruang intersisial dan menyebabkan keluarnya protein plasma seperti albumin. Terapi cairan dibutuhkan segera untuk mengembalikan volume intravaskuler menjadi normal dan mempertahankannya tetap cukup untuk menjamin perfusi jaringan. Sampai saat ini masih menjadi kontroversi tentang terapi cairan pada sepsis, baik pada anak maupun dewasa, meliputi: 1. Kapan memulai pemberian cairan. 2. Berapa banyak cairan yang diberikan, dan 3. Jenis cairan yang diberikan.

Kapan keadaan syok membutuhkan terapi cairan dan kapan membutuhkan obat-obatan dapat digambarkan lewat kurva Frank-Starling. Frank dan Starling terkenal dalam mempopulerkan prinsip-prinsip dasar yang mempengaruhi curah sekuncup jantung. Frank menemukan bahwa serabut otot jantung berkontraksi lebih kuat bila diregang selama regangan tersebut tidak berlebihan. Starling kemudian menerjemahkan ide Frank dalam sebuah kurva yang mengaitkan hubungan curah sekuncup dengan volume akhir diastolik ventrikel. Curah sekuncup bergerak baik sepanjang kurva saat volume akhir diastolik meningkat, hingga sampai pada suatu titik dimana ventrikel overload sehingga curah sekuncup turun lagi. Apabila volume akhir diastolik masih berada di bawah curah sekuncup maksimum menandakan preload yang masih kurang.



Gambar 3. Kurva Frank-Starling

Gagal jantung kongestif (bendungan) digambarkan sebagai preload atau volume akhir diastolik yang berada di atas kisaran optimum ini. Sepsis sering dihubungkan dengan keadaan hipovolemia akibat kebocoran plasma atau gabungan hipovolemia dengan gangguan kontraktilitas akibat kardiomiopati sehingga penentuan status volume sangat penting dilakukan untuk memberikan terapi yang sesuai.

Menilai Status Volume dan Respons terhadap Cairan

Respons hemodinamik yang diharapkan saat memberikan terapi cairan adalah meningkatnya isi sekuncup. Tujuan ini tidak selamanya tercapai karena selain dipengaruhi oleh volume (*preload*), isi sekuncup juga dipengaruhi fungsi ventrikel (kontraktilitas) dan beban tekanan (*afterload*). Pada pasien yang menunjukkan peningkatan isi sekuncup dengan pemberian cairan disebut sebagai *responder*, sedangkan yang tidak menunjukkan peningkatan isi sekuncup disebut *non-responder*. Penentuan status volume sangat penting dilakukan karena pemberian cairan yang berlebihan akan menyebabkan *overload*. Terdapat beberapa teknik dalam menilai status volume dan respon terhadap cairan, mulai dari cara sederhana sampai cara *advanced*, dari parameter statik sampai parameter dinamis, dan dari cara noninvasif sampai cara invasif. Pemilihan teknik tergantung fasilitas dan sumber daya yang dimiliki. Beberapa contoh teknik menilai status volume adalah sebagai berikut:

- Secara klinis dengan melihat tanda-tanda kelebihan cairan: pembesaran hati, ronki basah halus dan peningkatan tekanan vena jugularis
- Fluid challenge*, dilakukan untuk mengidentifikasi apakah pemberian cairan masih berpengaruh terhadap *preload*
- Pemeriksaan penunjang sederhana untuk melihat tanda-tanda kelebihan cairan: foto thoraks dan ultrasonografi vena cava inferior.
- Pemeriksaan penunjang non-invasif seperti echocardiografi, USCOM
- Pemeriksaan penunjang invasive seperti CVP, tekanan baji a. Pulmonalis, PICCO.

Jenis cairan dan sifat-sifat cairan untuk resusitasi volume

Kristaloid dan koloid dapat dipakai pada syok septik, akan tetapi apabila ditinjau dari segi patofisiologi dan patogenesis sepsis yaitu terdapat kebocoran sel endotel dengan meningkatnya molekul adhesi ICAM-1 dan VCAM-1, koloid yang mempunyai efek menyempal (*sealing effect*) dan anti-inflamasi dengan menghambat aktivitas ICAM-1 dan VCAM-1 seperti hidroxyethylstarch molekul sedang (BM 100.000-300.000)⁴³, direkomendasikan sebagai cairan awal pada sepsis dengan syok berat. Apabila mempergunakan kristaloid diperlukan jumlah yang lebih banyak dengan risiko bertambahnya edema interstisial.

Kontroversi timbul masalah pemilihan koloid atau kristaloid untuk ekspansi ruang intravaskular. Kelompok pro-koloid mengatakan bahwa koloid akan mempertahankan tekanan osmotik koloid plasma dan meminimalkan akumulasi cairan interstisial.^{44,45} Kristaloid akan menurunkan tekanan osmotik koloid plasma dan cenderung menimbulkan edema paru.^{46,47} Kelompok pro-kristaloid mencela biaya dan risiko terapi koloid (reaksi anafilaksis, efek pada koagulasi, akumulasi jaringan, dan efek pada ginjal).⁴⁸ Pemberian koloid untuk resusitasi volume maksimal 33 ml/kg berat badan. Penelitian Zikria dkk. yaitu

pada tikus dengan kerusakan endotel akibat terbakar menunjukkan bahwa fraksi HES 200/0,5 bertindak sebagai zat penyempal lebih baik daripada 4 grup kontrol yang menerima albumin 5%, RL, dan HES dengan BM < 50.000 atau HES BM > 300.000.⁴³

Sifat-sifat cairan koloid

- Koloid alami: albumin dapat mengekspansi volume. Hasil metaanalisis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari mortalitas pasien apabila diberikan kristaloid ataupun albumin. Pemakaian pada syok hipovolemia saat ini sudah banyak ditinggalkan.
- Koloid sintetik:
 - Dekstran: terdiri dari campuran polimer glukosa dengan berat molekul (BM) rata-rata 40 KD (dextran 40), 60 KD (dextran 60), 70 KD (dextran 70). Viskositas dan waktu paruh meningkat sesuai BM. Dektran 40 paling sering digunakan untuk meningkatkan volume plasma. Karena viskositasnya rendah, diketahui memiliki efek yang baik pada mikrosirkulasi. Dektran dapat mempengaruhi koagulasi sehingga sering menyebabkan perdarahan, dan memicu reaksi anafilaktik.
 - Kanji hidroksietil (HES): famili HES terdiri dari berbagai kelompok senyawa-senyawa dengan farmakokinetik dan efek samping yang berbeda, yang diperoleh dari jagung. Karakteristik berbagai kanji ditentukan oleh BM (130–450 KD) dan derajat hidroksietilasi. Hidroksietilasi ditentukan oleh derajat substitusi (0.45–0.47) dan substitusi karbon pada molekul glukosa (C2, C3, dan C6). Sifat-sifat farmakokinetik akan ditentukan oleh derajat dan tipe hidroksietilasi, efek sampingnya meningkat sebanding dengan BM. BM kecil akan lebih cepat mengalami hidrolisis dibandingkan dengan BM besar. Waktu paruh tergantung derajat hidroksietilasi, dengan laju eliminasi tertinggi untuk derajat substitusi 0.45. Senyawa dengan substitusi tinggi, dieliminasi oleh sistem retikuloendotelial dan

membawa risiko akumulasi jaringan. Kemampuan ekspansi HES baik, berkisar 100% (HES 130-200) sampai 120% (HES 450)

3. Gelatin: diperoleh dari kartilago sapi. Paling banyak dipergunakan adalah yang memiliki rantai urea atau yang mengalami suksinilasi, memiliki kemampuan ekspansi yang serupa (meningkatkan volume plasma sekitar 80% volume yang diinfuskan). Mempunyai kandungan kalsium tinggi (gelatin berantai urea) dan rendah pada gelatin tersuksinilasi. Karena kemampuan ekspansi kecil dan waktu paruh pendek, sering diperlukan pengulangan dosis untuk mempertahankan volume intravaskuler.

EVIDENCE BASED TERAPI CAIRAN PADA SEPSIS

Dampak pada mortalitas

Pemilihan kristaloid atau koloid untuk resusitasi cairan sudah lama menjadi perdebatan di kalangan praktisi dan masing-masing mempunyai data pendukung yang dapat dipertanggungjawabkan. Berbagai penelitian dengan berbagai latar belakang dilakukan untuk membandingkan luaran pasien yang diresusitasi dengan kristaloid atau koloid. Pada tahun 1998 para pendukung koloid terutama albumin mendapat sanggahan dari sebuah metaanalisis yang dimuat di British Medical Journal, yang menyatakan bahwa pemakaian albumin 5% untuk resusitasi meningkatkan mortalitas.⁴⁹ Meskipun hasil metaanalisis tersebut sempat mengurangi jumlah pemakaian albumin tetapi penelitian-penelitian berikutnya banyak memberi wacana baru tentang hal tersebut, diantaranya adalah *SAFE (Saline versus Albumin Evaluation) study*, penelitian oleh Quinlan, Soni M, Margaron, dkk. Quinlan menyatakan bahwa kelebihan albumin untuk resusitasi cairan pada sepsis adalah pada kemampuannya meningkatkan kadar tiol dan glutathione yang berperan sebagai antioksidan.⁵⁰⁻⁵² Dengan kemampuannya tersebut dikatakan bahwa albumin mempunyai efek antiinflamasi pada sepsis.

SAFE study merupakan sebuah RCT besar melibatkan 7000 pasien dari 16 ICU dengan latar belakang penyakit yang bervariasi, menyimpulkan bahwa secara umum tidak ada beda pada luaran mortalitas pada kelompok yang diberikan kristaloid maupun koloid. Beberapa luaran parameter hemodinamik (MAP, HR, tekanan vena sentral) juga menunjukkan tidak ada beda bermakna antara 2 kelompok. Pada analisis subgrup didapatkan bahwa RR mortalitas pada grup dengan sepsis 0,87 sedangkan grup tanpa sepsis 1,05 dengan $p = 0,05$ sehingga diduga albumin masih bermanfaat pada keadaan sepsis. Hal ini berbeda pada pasien trauma yang menunjukkan angka kematian lebih tinggi pada grup yang diresusitasi dengan albumin dibanding dengan albumin (13,5 vs 10%).^{52,53} Kontroversi pemakaian albumin versus kristaloid terus berkembang seiring dengan kemajuan dalam hal metodologi (*evidence based medicine*). Apapun hasilnya karena masalah biaya, albumin mempunyai kelemahan karena mahal sehingga dibuatlah berbagai koloid sintesis. Berbagai penelitian selanjutnya dibuat untuk membandingkan keunggulan dan kelemahan berbagai koloid sintesis tersebut.

Pada era sebelum tahun 1980-an resusitasi cairan dilakukan dengan sangat hati-hati, perlahan lahan. Bolus cairan diberikan 10–20 ml/kgBB dalam waktu 20–30 menit. Saat itu para klinisi mengkhawatirkan efek samping edema paru karena masih terbatasnya ventilator mekanik di ICU dan perhatian khusus terhadap terjadinya SIADH pada kasus sepsis dan meningitis. Pada akhir 1980-an *American Heart Association (AHA)* mengeluarkan buku pedoman resusitasi dimana untuk bolus cairan diberikan 20–60 ml/kgBB atau lebih secara cepat pada satu jam pertama terdiagnosis. Pada tahun 1991 Carcillo dkk melaporkan hasil penelitian yang dilakukan pada kasus syok septik pediatri di UGD. Ditemukan bahwa pasien yang mendapatkan resusitasi agresif dengan cairan >40 ml/kgBB secara cepat mempunyai *survival rate* yang lebih tinggi, tidak mengalami hipovolemia berkepanjangan serta tidak mengalami peningkatan risiko edema paru maupun ARDS, dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan resusitasi dengan cairan sebanyak <20 ml/kgBB dan 20–40 ml/kgBB.⁵⁴ Hasil penelitian ini mendukung

algoritme resusitasi yang dikeluarkan oleh AHA.

Pada penelitian di Afika yang dilakukan pada pasien anak dengan infeksi berat (malaria, sepsis dan infeksi berat lain) ditemukan bahwa pemberian bolus cairan secara cepat meningkatkan mortalitas 48 jam. Pada kelompok yang mendapat bolus albumin (20 ml/kgBB pada jam pertama dilanjutkan 4,5 ml/kg jam kedua) mortalitas 10,6%, yang mendapat bolus salin (20 ml/kgBB pada jam pertama dilanjutkan 5 ml/kgBB pada jam kedua) mortalitas 10,5% dan kelompok kontrol yang mendapat cairan 1,2 ml/kgBB pada jam pertama dilanjutkan 2,9 ml/kgBB jam kedua, mortalitas 7,3%. Risiko relatif (RR) mortalitas kelompok yang mendapat bolus salin dibanding kontrol 1,44 dengan CI 95% 1,09 – 1,90, p = 0,01, kelompok bolus albumin dibanding kontrol bolus salin RR 1,01 dengan CI 95% 0,78 – 1,29, p 0,96, kelompok bolus dengan kontrol RR 1,45 dengan CI 95% 1,13 – 1,86, p = 0,003.⁵⁵

Berdasarkan studi metaanalisis dari 8 RCT tidak terdapat perbedaan bermakna pada mortalitas pasien sepsis yang mendapatkan HES 130 KD dibandingkan dengan albumin dan kristaloid (RR: 1,04; CI: 0,89 – 1,22; p: 0,64). Dari 5 RCT pasien yang mendapatkan HES 130 KD mempunyai risiko lebih tinggi membutuhkan *renal replacement therapy* (RRT) (RR: 1,36; CI : 1,08 – 1,72; p: 0,009). Metaanailis ini mendukung rekomendasi yang dikeluarkan oleh ESICM tahun 2012. Dari metaanalisis tersebut juga didapatkan bahwa penggunaan HES meningkatkan kebutuhan transfusi PRC (RR: 1,29; CI: 1,13 – 1,48; p: < 0,001). Dari 2 RCT dilaporkan episode perdarahan pada kelompok yang mendapatkan HES dengan RR: 1,34; CI: 0,81 2,21; p: 0,21.⁵⁶

Efek koloid yang menguntungkan

Efek pada tekanan onkotik plasma

Pada syok hipovolemia dengan permeabilitas meningkat (sepsis, demam berdarah dengue), dapat menyebabkan penurunan tekanan onkotik plasma karena keluarnya

protein/albumin ke interstitial. HES 6% (BM 200 KD, DS 0.6) menaikkan tekanan koloid onkotik, sedangkan albumin manusia 4% tekanan onkotik tetap tidak berubah.⁵⁷

Efek pada volume darah

Penelitian prospektif secara acak pasien sakit kritis, gelatin dan kanji heta dapat meningkatkan tranposrt oksigen dan pemakaian oksigen (DO2 dan VO2).⁵⁸ Infus HES 10% (BM 200 KD) pada syok hipovolemia karena trauma, operasi berat, sepsis, dan luka bakar dapat memperbaiki hemodinamik (CI,DO2,VO2) ke nilai-nilai normal atau supranormal.⁵⁹⁻⁶² Penelitian HES (BM 130 KD, DS 0.4) pada operasi jantung dan tulang menunjukkan efek intravaskular volume yang baik.⁶³⁻⁶⁵

Pada penelitian yang dilakukan untuk membandingkan efek kristaloid dan koloid terhadap edema paru yang terjadi pada pasien sepsis dan non-sepsis yang mengalami hipovolemia. Koloid dapat meningkatkan volume plasma, indeks kardiak, dan CVP dengan volume yang lebih kecil dibandingkan kristaloid (p < 0,05), walau demikian kedua cairan tersebut tidak berpengaruh terhadap edema paru dan derajat cedera paru (*lung injury*).⁶⁶

Tabel 1. Waktu ketahanan mengisi volume intravaskuler beberapa cairan koloid

Jenis cairan		Waktu (jam)
6%/10%	HES 200/0.5	4 – 8
6%	HES 200/0.6	8 – 12
6%	HES 450/0.7	8 – 12
6%	Dextran 70	6 – 8
10%	Dextran 40	3,5 – 4,5
5%	Albumin	3,5 – 4,5
25%	Albumin	3,5 – 4,5

Tabel 2. Efek volume infus I L cairan pada kompartemen tubuh (70 kg)

Cairan	Volume plasma (ml)	Volume interstisial (ml)	Volume intrasel (ml)
Albumin 5%	1000	-	-
Haemaccel	700	300	-
Gelafundin	1000	-	-
Dextran 40	1600	- 260	- 340
Dextran 70	1300	- 130	- 170
Expafusin	1000	-	-
Haes steril 6%	1000	-	-
Haes steril 10%	1450	- 450	-

Efek menyumpal (sealing effect)

Penelitian oleh Zikria dkk. pada tikus dengan kerusakan endotel akibat terbakar menunjukkan bahwa fraksi HES dengan BM antara 100.000 – 300.000 dalton, sama seperti HES 200/0.5 bertindak sebagai zat penyumpal lebih baik daripada 4 grup kontrol yang menerima albumin 5%, ringer laktat, HES dengan BM < 50.000 dalton atau HES BM >300.000 dalton.⁶⁶

Efek pada aliran darah regional

Hipovolemia berhubungan dengan penurunan aliran darah splanknik dan renal. Pemberian koloid alami dan sintetik pada kondisi hipovolemia, sama-sama mengembalikan aliran darah regional.

Efek pada mikrosirkulasi

Berbagai koloid menghasilkan efek yang berbeda pada mikrosirkulasi. Kristaloid tidak memegang peranan penting pada mikrosirkulasi karena tidak menghalangi perubahan mikrosirkulasi yang disebabkan oleh perdarahan.^{67,68} Larutan dextran 40

memiliki pengaruh yang baik pada mikrosirkulasi sehubungan dengan sifatnya yang menurunkan viskositas, mengganggu formasi rouleaux dan menurunkan daya adesif leukosit.⁶⁹ Beberapa penelitian melaporkan bahwa HES menurunkan aktivasi endotel dan daya adesif leukosit.⁶⁹ Penelitian lain melaporkan HES menurunkan kemampuan deformasi eritrosit dan meningkatkan agregasi eritrosit.⁷⁰ Efek HES 130/0.4 mempunyai pengaruh yang baik terhadap mikrosirkulasi pada keadaan syok, dengan cara meningkatkan tekanan perfusi organ dan meningkatkan hemoreologi dengan meningkatkan volume intravaskular.⁷¹ Gelatin mungkin juga mempengaruhi mikrosirkulasi, Asfar melaporkan bahwa gelatin meningkatkan pH mukosa lambung pada sepsis.⁷²

Efek koloid sintetik yang merugikan

Efek koloid sintetik yang merugikan tergantung dari dosisnya. Efek ini juga berbeda-beda sesuai dengan BM untuk dextran, dan derajat substitusi untuk HES.

Tabel 3. Efek berbagai jenis koloid sintetik terhadap sistem organ

	Gelatin	HES	Dextran
Rx Anafilaksis	Tidak biasa	Tidak biasa	Parah
Efek koagulasi	Tidak	Ya (tergantung dosis)	Ya
Ginjal	Tidak	Ya	Tidak biasa (dosis tinggi)
Hati	Tidak	Mungkin	Tidak
Akumulasi jaringan	Tidak	Ya (tgnt BM)	Tidak
Dosis maksimal	Tidak ada	Ya	Ya
Gagal ginjal	Tidak	Ya	Tidak

Efek pada sistem koagulasi

Koloid mempengaruhi sistem koagulasi melalui dilusi faktor-faktor koagulasi. Dapat menyebabkan penurunan faktor von Willebrand (vWF) yang berinteraksi dengan reseptor platelet menyebabkan penurunan pada daya adesi platelet.

Dextran memperpanjang waktu perdarahan dengan mengurangi vWF atau mengganggu fungsi platelet. Dextran juga berinteraksi dengan polimerisasi fibrin. Efek pada hemostasis lebih nyata dengan penggunaan dextran BM tinggi.

Gelatin mempengaruhi hemostasis. De Jonghe dkk. dalam penelitiannya membuktikan bahwa pemberian infus 1000 ml gelatin menyebabkan penurunan vWF sebanyak 30%. Efek ini lebih nyata pada gelatin yang dimodifikasikan dengan urea.⁷³

Walaupun ada penelitian yang melaporkan terjadinya peningkatan kecenderungan perdarahan setelah penggunaan HES yang berhubungan dengan penurunan vWF, akan tetapi penggunaan HES sampai 33 ml/kg biasanya tidak mempengaruhi hemostasis, dan penggunaan berulang dosis kecil dapat menyebabkan gangguan koagulasi yang dihubungkan dengan perdarahan. Karenanya pemberian HES harus dibatasi dosis dan durasinya.⁷⁴ Efek merugikan HES terutama pada BM dan derajat substitusi tinggi. HES dengan BM 130.000 dalton dengan derajat distribusi 0,4 (HES 130/0.4) tidak menyebabkan gangguan koagulasi dengan dosis maksimal 50 ml/kg.⁷⁵

Efek pada fungsi ginjal

Koloid lebih sering dipakai dibanding kristaloid untuk resusitasi cairan di ICU. Pemilihan jenis koloid bervariasi di tiap negara, tetapi sebagian besar memilih HES dibanding koloid lain seperti albumin dan gelatin. Meski demikian pemakaian koloid masih kontroversial, terutama koloid dengan berat molekul ≥ 200 KD/0,5 – 0,6 karena menyebabkan *acute kidney injury* (AKI) pada pasien sepsis berdasarkan 2 RCT. Koloid generasi terbaru dengan berat molekul 130 KD/0,38 – 0,45 diklaim lebih aman, tetapi belum banyak didukung data yang cukup. (Nicholai, BMJ 2013)⁵⁶

Pada keadaan sepsis berat pemberian koloid yang menimbulkan peningkatan tekanan onkotik plasma dapat menginduksi gagal ginjal akut. Moran dkk melaporkan penggunaan dextran dikaitkan dengan gangguan fungsi ginjal, jika tekanan onkotik ditingkatkan sampai melebihi normal, karena menurunkan laju filtrasi glomerular.⁷⁶

Terdapat penelitian yang menyatakan bahwa albumin relatif lebih aman terhadap ginjal dibanding koloid sintetik. Dari kelompok koloid sintetik sendiri, gelatin dianggap lebih aman terhadap ginjal.⁷⁷ Pada penelitian yang membandingkan efek HES 6% 130/0.4 dengan gelatin 4% pada pasien bedah, didapatkan hasil bahwa tidak ada beda antara 2 kelompok yang menggunakan HES maupun gelatin dalam menyebabkan AKI.⁷⁸

The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) dalam konsensus penggunaan koloid melarang penggunaan HES 6% dengan BM ≥ 200 kD dan atau dengan derajat substitusi >0.4 untuk pasien sepsis berat atau pasien dengan risiko mengalami AKI dan menganjurkan untuk tidak menggunakan HES 6% dengan BM 130/0.4 maupun gelatin pada pasien-pasien tersebut.⁷⁹

Penelitian prospektif besar dilakukan oleh Schortgen dkk terhadap 129 pasien dengan sepsis berat yang dengan secara acak menerima terapi cairan HES (BM 200/0.6) dosis maksimal 33 ml/kg pada hari pertama, dan 20 ml/kg /hari selama 4 hari sampai dosis kumulatif 80 ml/kg atau larutan gelatin. Dalam penelitian ini HES dihubungkan juga dengan gangguan fungsi ginjal. Penggunaan HES (200.000 dalton) derajat substitusi 0.6 dosis maksimal 33 ml/kg pada pasien mati otak hipotensif menyebabkan tingkat kegagalan transplantasi ginjal yang lebih tinggi.⁸⁰

Akan tetapi penelitian lain tidak menunjukkan hubungan ini. Walaupun demikian perlu hati-hati bila memberikan HES derajat substitusi tinggi pada gangguan fungsi ginjal.

Akumulasi jaringan

Eliminasi gelatin dan dextran sempurna, namun degradasi HES BM besar oleh alfa amilase menjadi masalah. Akan tetapi eliminasi HES 130/ 0.4 sempurna karena akan segera didegradasi menjadi HES dengan BM 70.000–80.000 dalton. Pada beberapa penelitian pada tikus, HES 130/0.4 terbukti tidak berakumulasi dalam plasma.^{81,82} Derajat substitusi mempengaruhi eliminasi HES dan molekul-molekul dengan derajat substitusi tinggi akan cenderung berakumulasi pada jaringan retikulo- endotelial, seperti juga pada kulit dan bahan saraf. Risiko akumulasi jaringan ini lebih besar pada keadaan gagal ginjal anurik.

Efek pada fungsi hati

Akumulasi HES pada hati kadang-kadang dilaporkan sesudah infus berulang, akan tetapi tidak menyebabkan perubahan fungsi hati. Christidis dkk melaporkan adanya penyimpanan HES di hati yang diikuti dengan disfungsi hati yang bertambah buruk dan hipertensi portal pada 9 pasien. Hal ini terjadi pada infusi berulang dan lama pemberian yang menyebabkan dosis kumulatif HES yang besar.⁸³

SIMPULAN

Pemberian cairan agresif dengan koloid sebagai terapi initial walaupun masih ada kontroversi, memberi harapan dapat mengurangi angka kematian akibat syok septik.

Efek koloid yang menguntungkan adalah memperbaiki dengan cepat dan mempertahankan volume intravaskuler, meningkatkan perfusi organ, memperbaiki hemoreologi darah, mempunyai efek menyempal pada koloid HES, dan memperbaiki mikrosirkulasi.

Perlu diperhatikan dosis maksimal cairan koloid untuk mencegah efek samping koloid.

Terapi cairan agresif dengan koloid dapat mengurangi angka kematian akibat disfungsi organ multipel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adult. *Lancet* 2010(376): 1339-1346.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
3. Diagnosis dan tata laksana sepsis pada anak. Unit Kerja Koordinasi Pediatri Gawat Darurat IDAI, 2010
4. Marx G, Pedder S, Smith L, Swaraj S, Grime S, Stockdale H, Leuwer M. Resuscitation from septic shock with capillary leakage: Hydroxyethyl starch (130 kD) but not ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation. *Shock* 2004;21(4):336-341.
5. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma Cytokines and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 771-8
6. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-75
7. Hack CE, Aardm LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immunol* 1997; 66: 101-95
8. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997; 77: 408-23

9. Gross PL, Aird WC. The endothelium and Thrombosis. *Semin Thromb Haemost* 2000; 26: 463-78
10. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, et al. Delayed hypersensitivity: Indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977; 186: 241-50
11. Leferer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999; 11: 153-9
12. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndrome: Understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001; 16: 83-96
13. Opal SM, De Palo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-72
14. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a Marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 1776-80
15. Ertel W, Kremer JP, Kenney J, et al. Downregulation of pro-inflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood* 1995; 85: 1341-7
16. Docke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997; 3: 678-81
17. Van Deventer SJ. Cytokine and cytokine receptor polymorphism in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000; 26: Suppl 1: S98-S102
18. Van der Pol WL, Huizinga TW, Vidarson G, et al. Relevance of Fc-gamma receptor and interleukin-10 polymorphisms for meningococcal disease. *J Infect Dis* 2001; 184: 1548-55
19. Freeman BD, Buchman TG. Gene in a haystack: tumor necrosis factor polymorphisms and outcome in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 3090-1
20. Volk T, Kox WJ. Endothelium function in sepsis. *Inflamm Res* 2000; 49: 185-98
21. Eppihimer MJ, Wolitzky B, Anderson DC, Labow MA, Granger DN. Heterogeneity of expression of E- and P-selectins in vivo. *Circ Res* 1996; 79: 560-69
22. Panes J, Perry MA, Anderson DC, et al. Regional differences in constitutive and induced ICAM-1 expression in vivo. *Am J Physiol* 1995; 269: H 1955-64
23. Mulligan MS, Vaporciyan AA, Miyasaka M, Tamatani T, Ward PA. Tumor necrosis factor alpha regulate in vivo intrapulmonary expression of ICAM-1. *Am J Pathol* 1993; 142: 1739-97
24. Sheu JR, Hung WC, Wu CH, et al. Reduction in lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia by triflavin in a rat model of septicemia. *Circulation* 1999; 99: 3056-62
25. Shibazaki M, Kawabata Y, Yokochi T, et al. Complement-dependent accumulation and degradation of platelets in the lung liver induced by injection of lipopolysaccharides. *Infect Immun* 1999; 67: 5186-91
26. Shibazaki M, Nakamura M, Endo Y. Biphasic, organ-specific, and strain-specific accumulation of platelets induced in mice by a lipopolysaccharide from *Escherichia coli* and its possible involvement in shock. *Infect Immun* 1996; 64: 5290-94
27. Katayama T, Ikeda Y, Handa M, et al. Immuno-neutralization of glycoprotein Ib attenuates endotoxin-induced interactions of platelets and leucocytes with rat venular endothelium in vivo. *Circ Res* 2000; 86: 1031-37
28. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A. The endotoxin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 2000; 407: 1-15
29. Mc. Cuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 752-63
30. Ferro TJ, Neumann P, Gertzberg N, Clements R, Johnson A. Protein kinase C-mediated endothelial barrier dysfunction induced by TNF-. *Am J Physiol Lung Cell*

Mol Physiol 2000; 278: L 1107-17

31. Ferro TJ, Gertzberg N, Selden L, Neumann P, Johnson A. Endothelial barrier dysfunction and p 42 oxidation induced by TNF- α are mediated by nitric oxide. Am J Physiol 1997; 272: L 979-88
32. Kruttgen A, Rose J, Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. Journal of Interferon and Cytokine Research; 2011 :1-6
33. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of endothelial glycocalyx. J Surg Res; 2009
34. Levi M and Cate H. Disseminated intravascular coagulation: current concepts. NEJM, 1999; 341: 586-591
35. Hebert MJ, Gullans SR, Mackenzie HS, Brady HR. Apoptosis of endothelial cells is associated with paracrine induction of adhesion molecules: Evidence for an interleukin-1-dependent paracrine loop. Am J Pathol 1998; 152: 523-32
36. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptosis of vascular endothelial cells becomes procoagulant. Blood 1997; 89: 2429-42
37. Mitra D, Jaffe EA, Weksler B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells. Blood 1997; 89: 1224-34
38. Tsuji S, Kaji K, Nagasawa S. Activation of alternative pathway of human complement by apoptotic human umbilical vein endothelial cells. J Biochem 1994; 116: 794-800
39. Aird WC. The role of endothelin in severe sepsis and MODS. Blood 2003; 101(10): 3765-77
40. Hotchkiss RS, Kare IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. The New Eng J Med 2003; 348 (2): 138-50
41. Carcillo JA, Field A: Comité de Força-Tarefa. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med 2002; 30: 1365-78
42. Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004; 30: 536-55
43. Zikria BA, Thomas CK, Stanford, et al. A biophysical approach to capillary permeability. Surgery 1989; 105: 625
44. Sibbald WJ, Anderson RR, Reid B, Halliday RL, Driedger AA. Alveolar capillary permeability in human septic ARDS. Chest 1981; 79: 133-42
45. Sibbald WJ, Driedger AA, Well GA, Myers ML, Lefcoe M. The short term effects of increasing plasma colloid osmotic pressure in patients with noncardiac pulmonary edema. Surgery 1983; 93: 620-35
46. Stein L, Bernard JJ, Motissette M, Da Luz P, Weil MH, Shubin H. Pulmonary edema during volume infusion. Circ 1975; 52: 483-9
47. Robin ED, Carry LC, Grenvik A, Glauser F, Gaudio R. Capillary leak syndrome with pulmonary edema. Arch Int Med 1972; 130: 66-71
48. Nylander WA, Hammon JW, Roselli RJ, Tribble JB, Brigham KL, Bender HW. Comparison of the effects of saline and homologous plasma infusion on lung fluid balance during endotoxemia in the unanesthetized sheep. Surgery 1981; 90: 221-8
49. Evans T. Biochemical properties of albumin. Programs and abstracts of 24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine 2004; Brussels Belgium.
50. Quinlan GJ, Margason MP, Mumby S. Administration of albumin in patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. Clin Sci. 1998;

95: 459-465.

51. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004; 32:755-759.
52. Finfer S, Belomo R, Boyce N, French J et al. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
53. Cook D. Is Albumin Safe? *N Engl J Med* 2004;350:2294-6.
54. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*, 1991(9): 1242-5
55. Maitland K et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection, *N Engl J Med* 2011;364(26): 2483-95
56. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013;346: 1-12
57. De Backer D. Which colloids in critically ill patients. The proceeding book of Refresher Course Lectures 10th ESA Anniversary Meeting and 24th EAA Annual Meeting neuroanaesthesia 2002; p: 171-75
58. Beards SC, Watt T, Edwards JD et al. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : 600-05
59. Hanklen K, Senker R , Beez M et al. Comparison study of intraoperative efficacy of 5% human albumin and 10% hydroxyethylstarch (Haes steril) in terms of hemodynamics and oxygen transport in 40 patients (English translation). *Infusions therapie* 1990;17:135
60. Hanklen k, radel CH, Beez M et al. Comparison hydroxyethylstarch and lactate ringer solution on hemodynamic and oxygen transport in prospective crossover studies. *Crit*

Care Med 1989;17: 13

61. London MJ, Ho JS, Triedmann JK et al. A randomized clinical trial of 10% Pentastarch (low molecular weight hydroxyethylstarch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operation.
62. Rackow BC, Mecha C, Astiz M et al. Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989;17:394
63. Kasper SM, Stromich A, Buzello W. Sicherheit und Vertraglichkeit einer neuen Hydroxyethylstarkelösung (HES 130/0.4) beim Volumenersatz in der präoperativen Eigenblutspende. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:162
64. Boldt J. Cardiovascular effects of preoperative hypervolemic hemodilution in patients undergoing major cardiac surgery: Comparison of 6% HES 130/0.4 and 6% HES 200/0.5
65. Langeron O, Hbitz D, Faure E, Marty J, Coriat P. Volume replacement during major orthopedic surgery: A new 6% hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) might reduce blood loss. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82 suppl 1
66. Van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld A. B. J. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009; 37(4):1275-81.
67. Wang P, Hauptman JG, Chaundry IH. *Circ Shock* 1990; 32: 307-18
68. Funk W, Baldinger V. *Anesthesiology* 1995; 82: 975-82
69. Boldt J, Zickmann B, Rapin J et al. *Acta Anaesthesiology Scand* 1994; 38: 432-38
70. Castro VJ, Astiz ME, Rackow EC. *Shock* 1997; 8: 104-7

71. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J, Fackelmayer A, Boldt J. Effect of a New HES Specification (6% HES 130/0.4) on Blood and Plasma Volumes after Bleeding in 12 Healthy Male Volunteers. Clin Drug Invest 17 (1999) 119-25
72. Asfar P, Kerkeni N, Labadie E et al. Intensive Care Med 2000; 26: 1282-87
73. de Jonge E, Levi M. Crit Care Med 2001; 29: 1261-67
74. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Ann Thorac Surg 2001; 72: 527-33
75. Vogt N, Druck A, Wohlfeld C, Otten H, Georgieff M. Wirkung und Nebenwirkung von 6%iger HES 130/0.4 im Vergleich zu 6% HES 200/0.5 als Plasmaersatz bei endoprothetischen Eingriffen. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 33 (1998) 162
76. Moran M, Kaspner C. N Engl J Med 1987; 317: 150-52
77. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. Lancet 2001;357:911-916
78. Schabinski F, Oishi J, Tuche F, Luy A, Sakr Y, Bredle D et al. Effect of predominantly HES based and a predominantly non HES based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. Intensive Care Med 2009;35(9): 1539-47.
79. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan G, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. Intensive Care Medicine. 2012;38(3):368-83.
80. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C et al. Lancet 1996; 348: 1620-22
81. Bepperling F, Opitz J, Leuschner J. HES 130/0.4, a New HES Specification: Tissue Storage after Multiple Infusions in Rats. Crit Care 1999; Vol. 3 Suppl. 1
82. Bepperling f, Opitz J, Waitzinger J, Pabst G, Muller M, Baron JF. HES 130/0.4, a

New Specification: Pharmacokinetics after Multiple Infusion of a 10% Solution in Healthy Volunteers. Crit Care 1999; Vol. 3 Suppl. 1

83. Christidis C, mal F, Ramos J et al. J Hepatol 2001. (in press)

FLUID & ELECTROLYTE MANAGEMENT

IN RENAL DYSFUNCTION

Rochmanadji Widajat

As we know that Total Body Fluid (TBF) consist of Extra-cellular Fluid (ECF) & Intra-cellular Fluid (ICF) (ECF : ICF = 2 : 3). ECF is divided into Functional & Non-functional, while Functional ECF consist of Intra-vascular Fluid (IVF) & Interstitial Fluid. Regulation (in-out) of TBF are arranged centrally by CNS & peripherally by skin, lung, digestive & Renal function.

ROLE OF RENAL FUNCTION IN THE FLUID AND ELECTROLYTE BALANCE

Normal Renal Function are 1). secretion (of hormones) and 2). excretion, done by balancing fluid & electrolyte absorption and excretion, leads to arrange volume & concentration of the urine according to the mechanism of homeostasis (ADH).

Potassium (K) is known to be the potential osmotic solute of ICF, while Sodium (Na) for ECF, and plasma-proteins for the IVF-compartment. If there are Na-retention will result in ECF-volume expansion. In the case of Na-retention due to renal disease usually leads to expansion both plasma-IVF & Interstitial Fluid which make higher hydrostatic pressure & edema formation.

RENAL DYSFUNCTION AND FLUID & ELECTROLYTE IMBALANCE

“Renal Dysfunction” means any disorder (from mild to severe) of renal secretion (of hormones) and excretion of fluid, electrolyte (K, Na, Ca, PO₄) & rest product of metabolism. The Onset & Causes of Renal Dysfunction may be **1) Acute** : especially in

Acute Nephritic Syndrome and Acute Kidney Injury (AKI); **2) Chronic** : in Renal Manifestation of Systemic Disorders; and Chronic Kidney Diseases (CKD).

General Manifestation : disorder of urine volume (oliguric/poliuric) & concentrated urine disorder; hypo/hyper concentration of plasma : K, Na, Ca, Cl, PO₄; and metabolic acidosis, there may give negative impact to cardio-vascular disorders.

GENERAL MANAGEMENT

General Management depend on clinical and laboratory finding as mentioned below :

1. **FLUID OVERLOAD** : Profoundly Oliguric may be present, plus I.V.F. Overload symptoms (*Hypertension, Lung edema & Congestive Heart Failure*) ; firstly treat it with : RESTRICTED WATER and Loop diuretic (furosemide 1 – 5 mg/kgBW/day). If failed, there is an alternate treatment to Acute Dialysis !.
2. **METABOLIC ACIDOSIS** : due to inability of excrete H-ion. Start treatment with i.v. Bicnat 8,4% sol. 1 – 2 cc/kgBW (doses = BE x BW x 0,3 mEq). If failed (in severe acidosis), there is an alternate treatment to Acute Dialysis !.
3. **SHOCK** : due to acute I.V.F Hypovolaemia (**Hypovolemic Shock**); → urgently treatment with i.v. solution promptly (normal saline/albumin/ colloid/ RL-solution/ whole blood)
4. **HYPERTENSION** : due to pathogenetic pathway (low cardiac output, high vascular resistance, autonom nerve disorders, Renin-Angiotensin-Aldosteron System disorder etc.). Treatment with both non-medicamentosa and medicamentosa regimen.
5. **HYPERKALAEMIA** : due to excretory disorders or others, in moderatesevere condition. We treat specifically with Kayexsalat (rectal) or Kalitake (oral).
6. **HYPO-/HYPERNATRAEMIA; HYPERPHOSPHATAEMIA; and HYPOCALCAEMIA (tetany)** : treat with Ca-gluconas 10% low i.v.

7. **SYMPTOMS OF CHRONIC KIDNEY DISEASES (CKD)** : renal osteodystrophy, chronic refractory anaemia, chronic acidosis, short stature, recurrent infection, congestive heart failure, etc. Treat with chronic dialysis (by periodically hemodialysis / CAPD) and specific treatment.

PROGNOSIS

Prognosis depend on :

1. Onset of the diseases (acute / chronic)
2. Early / lately diagnosis and prompt / in-appropriate treatment
3. Co-morbid & complications.

For example : the prognosis of PSAGN without Hypertension or AKI / ARF usually is good.

Manajemen Cairan Pada Dehidrasi Hiponatremi dan Hipernatremi

I. Hartantyo

I. Latar belakang

Kasus dehidrasi pada anak sering dijumpai dalam praktek kedokteran anak sehari-hari. Kondisi dehidrasi anak seringkali disebabkan oleh gastroenteritis, yang ditandai oleh adanya muntah dan diare. Penyebab dehidrasi lainnya bisa disebabkan akibat kurangnya intake oral akibat adanya penyakit seperti stomatitis, kandidiasis oral, kehilangan cairan yang tidak disadari akibat demam, atau diuresis osmotik akibat diabetes melitus yang tak terkontrol. Dehidrasi merupakan hilangnya air bebas pada plasma yang tidak sebanding dengan hilangnya natrium, yang merupakan zat terlarut utama dalam intravaskular. Dalam hubungannya dengan kemajuan medis, perawatan anak yang mengalami kondisi dehidrasi yang kompleks telah menghasilkan tantangan baru untuk mengelolanya secara benar dan maksimal. Berikut akan dibahas mengenai terapi untuk mempertahankan homeostasis natrium dan cairan serta manajemen terhadap ancaman gangguan elektrolit terjadi di rumah sakit.^{1,2}

II. Hiponatremia

Hiponatremia adalah kelainan elektrolit paling sering ditemui dalam praktek klinik sehari-hari. Hiponatremia akut maupun kronik terjadi pada kisaran 15–30 % pada pasien di rumah sakit.¹ Meskipun hiponatremia sering ditemukan, biasanya menunjukkan manifestasi klinis yang ringan bahkan asimtomatik, sedangkan hiponatremia akut yang

berat dapat menyebabkan meningkatnya morbiditas dan kematian, terutama pada kasus hiponatremia berat yang *recurrent*. Seiring koreksi berlebihan pada hiponatremia kronik dapat menyebabkan defisit neurologis berat dan kematian, maka penanganan strategis yang optimal untuk beberapa kasus memerlukan perhatian yang serius. Hiponatremia didefinisikan sebagai tingkat natrium serum kurang dari 135 mEq/L (135 mmol/L).^{2,3} Hal tersebut merupakan salah satu gangguan elektrolit yang paling umum ditemui di rumah sakit, terjadi pada sekitar 3% dari anak-anak yang dirawat di rumah sakit. Penyebabnya biasanya dapat diidentifikasi dengan mudah, dan kondisi tersebut jarang berakibat fatal, tetapi kadang-kadang penyebabnya bisa sulit diketahui dan mortalitas dapat diakibatkan dari terapi yang tidak sesuai.^{1,4}

Patogenesis

Dalam keadaan normal, tubuh manusia dapat mempertahankan kadar natrium plasma dalam kisaran normal (135–145 mEq/L [135-145 mmol/L]). Pertahanan utama tubuh terhadap kondisi hiponatremia adalah kemampuan ginjal untuk menghasilkan urin encer dan mengekskresikan cairan bebas. Alasan utama bahwa anak-anak yang berkembang mengalami hiponatremi mencakup kondisi yang mendasarinya yang mempengaruhi kemampuan ginjal untuk mengekskresikan cairan bebas. Hiponatremia biasanya terjadi pada saat pengaturan kelebihan intake cairan yang masuk ke dalam tubuh, dengan atau tanpa kehilangan natrium, terdapat gangguan ekskresi cairan bebas.^{1,2,3}

Tabel 1. Etiologi dari deplesi (hipovolemik) hiponatremia¹

Kehilangan Natrium Renal dengan Retensi Air	Kehilangan Natrium Ekstrarenal dengan Retensi Air
• Terapi diuretik • Cerebral Salt Wasting (CSW) • Defisiensi mineralokortikoid ○ Autoimun ▪ Kelainan adrenal ▪ Endokrinopati poliglandular ○ Perdarahan adrenal ▪ Meningocosemia ▪ Idiopatik ○ Infeksi ▪ Tuberkulosis ▪ Infeksi jamur ▪ CMV (cytomegalovirus) ○ Defisiensi enzim adrenal (CAH) • Nefropati pembuangan-garam • Bikarbonaturia, glukosuria, ketonuria	• Kehilangan dari gastrointestinal ○ Muntah ○ Diare • Kehilangan dari ruang ketiga ○ Obstruksi perut ○ Pankreatitis ○ Trauma otot ○ Luka bakar • Kehilangan dari keringat ○ Latihan ketahanan

Keadaan hipo-osmolalitas yang signifikan mengindikasikan pelepasan air relatif terhadap kelarutan pada kompartemen cairan ekstraseluler (ECF). Karena air bergerak bebas antara kompartemen ekstraseluler dan intraseluler (ICF), total kelarutan cairan (air) tubuh dapat berlebihan. Osmolalitas cairan tubuh secara normal di atur melalui regulasi ketat osmotik sekresi AVP dan rasa haus. Meskipun osmolalitas basal plasma dapat bervariasi antar individu, rentang pada populasi secara umum kondisi hidrasi normal antara 280 dan 295 mOsm/kg H₂O. Namun, osmolalitas total tidak selalu ekuivalen dengan osmolalitas yg efektif, sering kali dianggap sebagai tonisitas plasma. Hanya yang terlarut yang impermeable terhadap membran sel dan secara relatif bagian dari kompartemen ECF yang merupakan terlarut “efektif”, karena hal tersebut yang memiliki kemampuan membuat

gradien osmotik yang melalui membran sel, sehingga mengefektifkan pergeseran osmotik air antara kompartmen ICF dan ECF. Dampak lainnya, konsentrasi larutan efektif (*effective solutes*) pada plasma seharusnya bisa digunakan untuk menentukan adanya hipo-osmolalitas yang signifikan. Sodium dan anion lainnya yang terlibat adalah yang terlarut dalam plasma paling efektif, jadi hiponatremia dan hipo-osmolalitas biasanya disamakan; namun terdapat 2 situasi yang membedakan hipo-osmolalitas dan hiponatremia.^{1,3,4}

Pseudohiponatremia. Ditandai oleh peningkatan baik lipid atau protein dalam plasma dapat menyebabkan penurunan artifactual dalam sodium serum karena besarnya proporsi relatif volume plasma didasarkan karena kelebihan protein atau lipid. Karena peningkatan protein atau lipid tidak selalu berdampak pada perubahan jumlah partikel terlarut total, terukur osmolalitas plasma menjadi normal pada beberapa kasus.¹

Isotonic/Hypertonic Hyponatremia. Hiponatremia dengan normal atau bahkan terdapat kenaikan osmolalitas ketika adanya partikel efektif terlarut dibandingkan sodium plasma. Hiperosmolalitas tahap awal terjadi karena adanya tambahan partikel terlarut yang menyebabkan perubahan osmotik air dari kompartmen ICF ke ECF, yang mana membuat penurunan dilusional pada sodium serum. Situasi tersebut sering terjadi pada hiperglikemia. Berdasarkan tingkat keparahan hiperglikemia dan durasi serta besarnya keterlibatan diuresis osmotik yang terinduksi glukosa, contohnya pasien cenderung hipertonik daripada hiponatremia. Pada kondisi seperti ini, osmolalitas diukur paling baik menggunakan pengukuran langsung kadar osmolalitas plasma atau dengan mengoreksi kadar serum sodium saat terjadi peningkatan glukosa.^{1,4}

Karena air dapat bergerak bebas antara cairan intrasel dan ekstraselular, osmolartas akan selalu sama pada kedua ruangan tersebut. Karena cairan tubuh terdiri dari berbagai elektrolit, maka osmolaritas tubuh total secraa rumus dapat dituliskan sebagai :

$$OSM(ecf) = OSM(icf) = \frac{(cairan\ ECF + cairan\ ICF)}{2}$$

Air dalam tubuh

$$= \frac{(2 \times [Na^+] + 2 \times [K^+] + cairan\ non\ elektrolit)}{2}$$

Air dalam tubuh

Dengan definisi ini, adaya hipo-osmolaritas plasma dan hiponatremi hipotonik, menunjukkan kelebihan pembuangan cairan pada cairan ekstraseluler. Hal ini dapat terjadi karena pembuangan cairan tubuh yang berlebihan yang mengakibatkan dilusi dari cairan tubuh yang tersisa, atau karena kehilangan elektrolit dalam tubuh entah Na⁺ atau K⁺ yang bersifat relatif terhadap cairan tubuh. Konsep tersebut berguna untuk memahami mekanisme yang melatarbelakangi pathogenesis dari hipoosmolaritas, dan berguna sebagai panduan untuk menentukan terapi yang sesuai untuk gangguan hiponatremi.^{1,4}

Tabel 2. Etiologi dari dilusional (euvolemik dan hipervolemik) hiponatremia¹

Gangguan Renal Ekskresi Air Bebas o Euvolemik ▯ SIADH o Tumor - Pulmo/mediastinum (karsinoma bronkogenik, mesotelioma, timoma) - Non-pulmo (karsinoma duodenum, karsinoma pankreas, karsinoma ureteral/ prostat), karsinoma uteri, karsinoma nasofaring, leukemia) o Gangguan Sistem Saraf Pusat - Lesi massa (tumor, abses otak, subdural hematoma) - Penyakit inflamasi (ensefalitis, meningitis, lupus sistemik, porfira intermiten akut, multipel sklerosis) - Penyakit degenerasi/demielinasi (Sindroma Guillain-Barre, lesi medula spinalis) - Lain-lain (perdarahan subarahnoid, trauma kepala, psikosis akut, delirium tremens, pembedahan tangkai hipofisis, adenomektomi transphenoidal, hidrosefalus) o Induksi Obat - Perangsangan pengeluaran AVP (nikotin, fenotiazin, trisiklik) - Efek ginjal langsung dan / atau potensiasi efek antidiuretik AVP (DDAVP, oksitosin, prostaglandin sintesis inhibitor) - Campuran atau aksi yang tidak pasti (inhibitor ACE, carbamazepine dan oxcarbazepine, klorpropamid, clofibrate, clozapine, cyclophosphamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine ["Ekstasi"], omeprazole, serotonin reuptake inhibitor, vincristine) o Penyakit paru - Infeksi (tuberkulosis, pneumonia akut bakterial dan viral, aspergillosis, empiema) - Mekanikal / ventilasi (kegagalan pernafasan akut, PPOK, ventilasi tekanan positif) o Lainnya - AIDS dan ARC - Latihan berat berkepanjangan (maraton, triathlon, ultramaraton, pendakian cuaca panas) - Atrofi senile - Idiopatik ▯ Defisiensi glukokortikoid ▯ Hipotiroidism ▯ Penurunan ekskresi zat terlarut urin o Beer potomania o Diet protein sangat rendah o Hipervolemik ▯ CHF ▯ Sirosis ▯ Sindroma nefrotik ▯ Gagal ginjal o Aku o Kronik Asupan Air Berlebihan ▯ Polidipsia primer ▯ Dilusi formula bayi Tenggelm di air tawar	ACE = angiotensin converting enzyme; AIDS = acquired immune deficiency syndromes; ARC = AIDS-related complex; AVP = arginine vasopressin; CHF = congestive heart failure; PPOK = penyakit paru obstruktif kronik; DDAVP = desmopressin acetate; SIADH = syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.
--	--

Pendekatan Diagnostik

Sebelum memulai pemberian regimen terapi, sangat penting untuk memastikan bahwa hiponatremia sangat berkaitan dengan hipo-osmolalitas. Hiponatremia dapat dikaitkan dengan osmolalitas serum baik normal maupun meningkat. Penyebab paling umum adalah hiperglikemia, hiperproteinemia parah, atau hiperlipidemia.^{1,2} Hiperglikemia menyebabkan hiperosmolalitas, dengan translokasi cairan dari ruang intraseluler ke ruang ekstraseluler, menghasilkan 1.6-mEq/L (1.6-mmol/L) penurunan kadar serum natrium untuk setiap peningkatan 100 mg/dL (5,6 mmol/L) dari konsentrasi glukosa serum yang di atas normal. Hiperlipidemia dan hiperproteinemia dapat menyebabkan penggantian plasma cairan, yang akan mengakibatkan penurunan konsentrasi natrium (pseudohiponatremia) dengan nilai osmolalitas serum yang normal. Kadar natrium serum saat diukur baik dengan pembacaan elektroda potensiometri selektif dengan metode langsung maupun tidak langsung. Metode langsung tidak akan menunjukkan pseudohiponatremia karena hanya mengukur aktivitas natrium pada *fase aqueous* dari serum saja. Metode tidak langsung dapat menunjukkan pseudohiponatremia karena spesimen telah diencerkan dengan reagen sebelum dilakukan pengukuran. Metode tidak langsung ini dilakukan oleh sekitar 60% dari jumlah laboratorium kimia di Amerika Serikat, sehingga pseudohiponatremia tetap merupakan kondisi yang harus diperhatikan oleh dokter. Jika hiponatremia dikaitkan dengan hipo-osmolalitas (*true hyponatremia*), langkah selanjutnya adalah mengukur osmolalitas urin untuk menentukan apakah ada gangguan kemampuan untuk mengekskresikan cairan bebas (Osmolalitas urin > 100 mOsm/kg).^{1,4,5}

Informasi yang paling berguna untuk mendiagnosis hiponatremia dengan benar adalah riwayat yang mendetail dari keseimbangan cairan, perubahan berat badan, obat-obatan (terutama diuretik), dan penyakit medis yang menyertai. Hiponatremia biasanya adalah gangguan yang bersifat multifaktorial, dan anamnesis yang lengkap dapat mengidentifikasi sumber kehilangan garam dan cairan, konsumsi cairan bebas, dan penyakit penyerta yang memicu stimulus non-osmotik terhadap produksi vasopresin.

Penilaian status volume pada pemeriksaan fisik dan evaluasi laboratorium dari elektrolit urin bisa sangat membantu. Untuk pasien yang mengalami hiponatremia yang disebabkan oleh karena kehilangan garam, seperti karena diuresis, tanda-tanda penurunan volume mungkin tidak ada pada pemeriksaan fisik karena defisit volume mungkin hampir dikoreksi oleh asupan oral cairan hipotonik jika mekanisme kehausan masih baik.^{4,5}

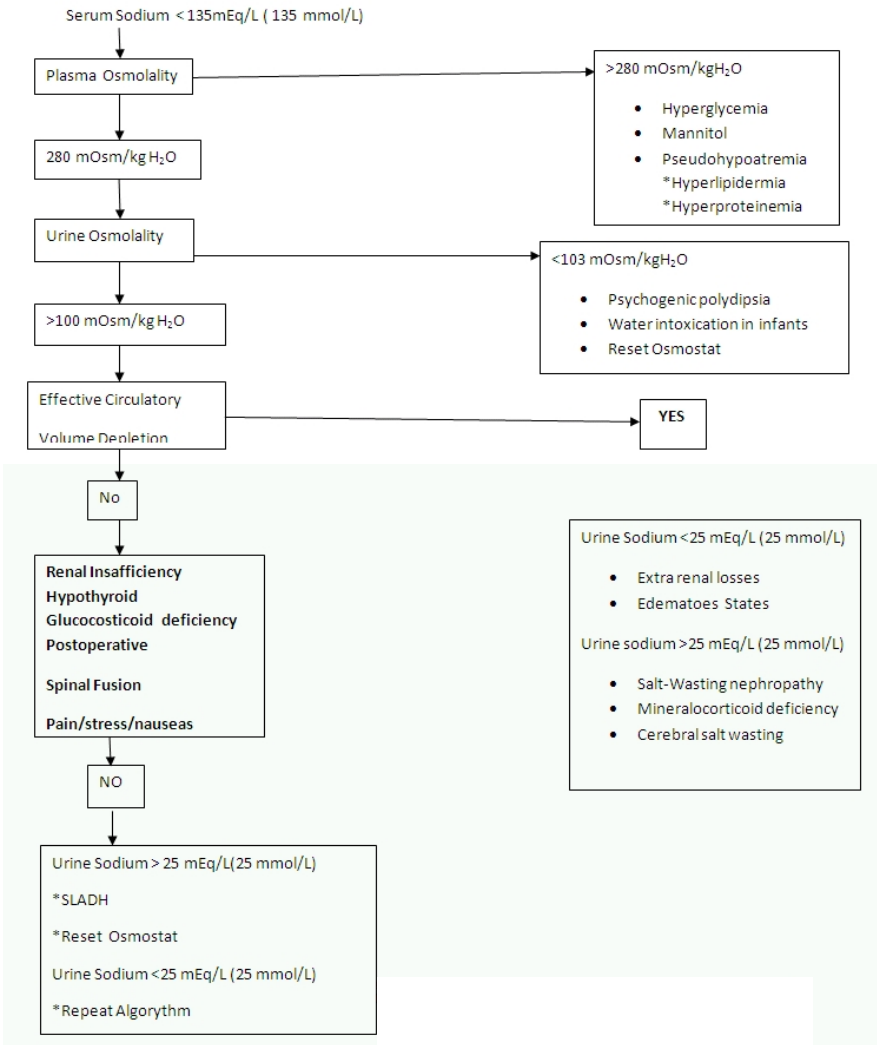
Secara umum, konsentrasi natrium urin kurang dari 25 mEq/L (25 mmol/L) adalah konsentrasi yang konsisten dengan deplesi volume beredar yang efektif, dan konsentrasi yang lebih besar dari 25 mEq/L (25 mmol/L) konsisten dengan disfungsi tubular ginjal, penggunaan diuretik, atau Sindroma sekresi hormon antidiuretik *inappropriate* (SIADH). Banyak faktor yang dapat mempengaruhi natrium urin, yang kemudian membuat interpretasi menjadi sulit. Oleh karena itu, waktu pengukuran urin dalam kaitannya dengan dosis obat-obat diuretik, bolus cairan intravena, atau cairan dan pembatasan natrium adalah sangat penting.^{1,5}

Manifestasi Klinis

Konsekuensi utama dari hiponatremia adalah masuknya cairan ke dalam ruang intraseluler, mengakibatkan edema seluler yang dapat menyebabkan edema otak dan ensefalopati. Manifestasi klinis hiponatremia tersebut terutama manifestasi neurologis, dan terkait dengan edema serebral disebabkan oleh karena hipo-osmolalitas. Gejala ensefalopati hiponatremia bervariasi secara substansial antara individu satu dengan individu lainnya, beberapa gejala yang muncul antara lain sakit kepala, mual, muntah, emesis, dan kelemahan tubuh. Pada edema serebral yang memburuk, pada pasien akan muncul manifestasi perubahan perilaku dan gangguan respon terhadap rangsangan verbal dan taktil. Gejala kompleks termasuk tanda-tanda herniasi serebral, seperti kejang, gagal napas, dilatasi pupil, dan posisi/ sikap dekortikasi. Tidak semua pasien memiliki perkembangan umum pada gejala-gejala tersebut, gejala lanjut dapat terjadi secara tiba-

tiba.^{1,4,5}

Anak-anak memiliki resiko sangat tinggi untuk terjadinya gejala-gejala karena hiponatremia. Mereka dapat berkembang menjadi ensefalopati hiponatremia pada kondisi natrium serum konsentrasi tinggi daripada orang dewasa dan memiliki prognosis buruk jika terapi ini tidak dimulai tepat waktu. Hal ini tampaknya disebabkan oleh rasio ukuran otak-tengkorak yang lebih besar pada anak-anak, yang meninggalkan kurangnya ruang untuk ekspansi otak. Hipoksemia merupakan faktor risiko utama pada perkembangan ensefalopati hiponatremia. Terjadinya kondisi hipoksia, seperti pernapasan yang kurang memadai, merupakan faktor utama yang mengancam kelangsungan hidup tanpa kerusakan permanen otak pada pasien yang memiliki hiponatremia. Hiponatremia mengarah pada penurunan aliran darah otak dan oksigen arterial. Pasien yang memiliki gejala hiponatremia dapat berkembang menjadi hipoksemia oleh setidaknya dua mekanisme berbeda: edema pulmoner nonkardiogenik atau gagal napas tipe hiperkapnia. Kegagalan pernapasan dapat terjadi tiba-tiba pada pasien yang memiliki gejala hiponatremia.^{1,4,5}



Gambar 1. Pendekatan diagnostik hiponatremia⁵

SIADH

SIADH adalah salah satu penyebab paling umum dari hiponatremia di rumah sakit dan sering mengarah ke hiponatremia yang berat (plasma natrium <120 mEq/L [120 mmol/L]). Hal ini disebabkan oleh peningkatan sekresi ADH pada keadaan tidak adanya stimulus osmotik maupun hipovolemik. SIADH dapat dikaitkan dengan berbagai penyakit, tetapi kebanyakan seringnya adalah karena gangguan sistem saraf pusat, gangguan paru, dan karena obat-obatan.^{1,3,5}

Tabel 3. Penyebab-penyebab SIADH ¹

Gangguan Sistem Saraf Pusat
• Infeksi : meningitis, ensefalitis • Neoplasma • Pembuluh darah yang abnormal • Psikosis • Hidrosefalus • Operasi postpituitary
Gangguan Paru
• Pneumonia • Tuberkulosis • Asma • Ventilasi tekanan positif • Pneumothorax
Keganasan
• Karsinoma bronkogenik • <i>Oat Cell</i> paru • Duodenum • Pancreas • Neuroblastoma
Obat-obatan
• Vincristine • Siklofosamid intravena • Carbamazepine • <i>Serotonin reuptake inhibitor</i>

Diantara penyebab yang terakhir, obat kemoterapi vincristine dan siklofosamid dan obat antiepilepsi karbamazepin adalah penyebab sangat umum. SIADH pada dasarnya adalah diagnosis eksklusif. Sebelum dapat didiagnosis, penyakit-penyakit yang menyebabkan penurunan volume sirkulasi secara efektif, penurunan fungsi ginjal, insufisiensi adrenal, dan hipotiroidism harus dapat disingkirkan terlebih dahulu. Pada SIADH didapatkan ekspansi volume yang ringan dengan rentang konsentrasi dari rendah ke normal dari konsentrasi kreatinin, urea, asam urat, dan kalium. Sedangkan gangguan ekskresi cairan bebas dengan ekskresi natrium yang normal yang mencerminkan asupan natrium, dan hiponatremia yang relatif tidak responsif terhadap pemberian natrium dalam keadaan tidak adanya pembatasan cairan.^{1,3}

SIADH biasanya memiliki durasi pendek jika segera diatasi penyakit-penyakit pesertanya dan penghentian obat-obat yang menjadi kausanya. Restriksi cairan merupakan landasan terapi, tetapi hal tersebut merepresentasikan metode koreksi yang lambat dan sering tidak praktis pada bayi yang menerima sebagian besar nutrisi mereka dalam bentuk cairan. Semua cairan intravena harus dari tonisitas dari salin normal (*normal saline*), jika ini tidak juga dapat memperbaiki natrium plasma, natrium klorida 3% dapat diberikan. Jika koreksi hiponatremia yang lebih cepat dibutuhkan, penambahan *loop diuretic* dalam kombinasi dengan cairan hipertonik mungkin dapat digunakan. Agen yang dapat menghasilkan diabetes insipidus, seperti demeklosiklin, dapat digunakan jika SIADH telah berlangsung selama lebih dari 1 bulan dan tidak responsif terhadap pembatasan cairan, peningkatan asupan natrium, dan *loop diuretic*. Antagonis reseptor vasopressin-2 adalah terapi yang menjanjikan yang berada di bawah penyelidikan tetapi dalam pelaksanaannya tidak disetujui untuk penggunaan klinis.^{1,3,5}

Hiponatremia Pascaoperasi

Mortalitas akibat ensefalopati hiponatremia telah dilaporkan pada anak-anak sehat setelah

dilakukan prosedur bedah elektif. Pasien berkembang menjadi hiponatremi post-operatif karena kombinasi stimulus non osmotik dari pelepasan ADH, seperti penurunan volume, nyeri, mual, stres, pembentuk kondisi edema, dan kondisi cairan hipotonik. Stimulus non osmotik memicu terjadinya pelepasan ADH yang biasanya terjadi pada hari ketiga pasca operasi, tetapi kondisi tersebut kadang dapat bertahan sampai hari kelima pasca operasi. Yang paling penting dari faktor-faktor yang dapat menyebabkan hiponatremia pascaoperasi adalah kegagalan untuk mengenali kemampuan pasien dalam mempertahankan keseimbangan cairan dan pemberian cairan hipotonik. Semua pasien pasca operasi harus dipertimbangkan pada risiko terjadinya hiponatremia, dan tindakan profilaksis harus mencakup pada tindakan menghindari penggunaan cairan hipotonik dan pemberian salin normal kecuali defisit cairan bebas telah terjadi. Elektrolit serum harus selalu dimonitor pada pasien post operatif yang menerima cairan intravena, dan dokter harus waspada terhadap tanda-tanda gejala hiponatremia.^{1,5}

Intoksikasi Cairan Oral pada Bayi

Intoksikasi cairan adalah salah satu penyebab paling umum dari gejala hiponatremia pada bayi sehat, 70% dari bayi yang berusia lebih muda dari 6 bulan yang mengalami kejang yang tidak memiliki penyebab yang jelas telah diidentifikasi memiliki kondisi hiponatremia karena keracunan cairan. Sebagian besar bayi yang hidup dalam kemiskinan dan rentan terhadap kondisi intoksikasi cairan ketika pengasuhnya mengencerkan susu formula dengan tidak baik atau mengencerkan suplemen ASI dengan air. Karena asupan kalori bayi bergantung hampir sepenuhnya pada diet cair, rasa lapar akan mendorong bayi untuk mau menerima susu formula dengan zat terlarut rendah yang kemudian menjadi titik intoksikasi cairan tersebut. Bayi biasanya datang ke dokter dengan kejang tonik klonik, insufisiensi pernafasan, dan hipotermia. Bayi yang sakit tersebut dapat dikelola dengan koreksi yang cepat dan sebagian dari gejala hiponatremia tersebut dengan pemberian salin hipertonik atau salin normal. Hiponatremia berubah cepat karena diuresis cairan bebas, dan

mengoreksi tersebut berjalan dengan spontan pada banyak bayi setelah mereka melanjutkan menyusui dengan normal. Dengan penatalaksanaan yang tepat, prognosis umumnya baik tanpa sequel neurologis jangka panjang.^{1,5,6}

Diuretik

Diuretik adalah penyebab yang relatif umum pada terjadinya hiponatremia pada anak-anak, dengan hiponatremia berat dan gejala yang berat yang terjadi terutama pada pasien yang menerima diuretic thiazid. Diuretik thiazide dapat menyebabkan hiponatremia akut dan kronis, tetapi biasanya hiponatremia berkembang pada beberapa minggu pertama setelah memulai terapi. Diuretik thiazid sering digunakan untuk mengelola edema yang terbentuk, dan efek diuretik adalah sinergis dengan gangguan penyerta lain yang menyebabkan hiponatremia. Kelebihan asupan cairan juga merupakan faktor yang berkontribusi besar untuk terjadinya kondisi hiponatremia pada bayi-bayi yang menerima terapi dengan diuretik.^{1,2,5}

Terapi Hiponatremia

Secara umum, jika tidak ada manifestasi neurologis dari keadaan hiponatremia, koreksi dengan salin hipertonik tidaklah diperlukan dan berpotensi membahayakan. Gejala-gejala hiponatremia, di sisi lain, merupakan keadaan darurat medis. Sekali tanda-tanda ensefalopati diidentifikasi, pengobatan cepat diperlukan dalam monitoring terpantau sebelum pencitraan dilakukan.⁵

Langkah kunci dalam keberhasilan pengobatan hiponatremia hipovolemik adalah mengenali adanya depleksi volum yang memang benar terjadi. Sekalinya hal ini terbukti terjadi, maka pengobatan dilanjutkan dengan koreksi defisit volume, kelebihan air relatif akan terkoreksi dengan sendirinya. Ketika depleksi volum ECF jelas dan berpotensi mengancam jiwa, maka resusitasi dengan cairan isotonik merupakan langkah awal yang

terbukti secara empiris sekalipun sebelum keluar hasil laboratorium rutin. Ekspansi volum harus dilanjutkan sampai tekanan darah kembali dan pasien secara klinis menunjukkan euvoemia. Ketika estimasi volum inisial kurang jelas, maka *fluid challenge* dengan 0,5 sampai dengan 1 L salin isotonik (0,9%) dapat digunakan baik sebagai diagnostik maupun terapeutik. Dengan pengecualian CSW, dan kasus terjadi segera setelah pemberian thiazid dimulai, hiponatremia hipovolemik biasanya terjadi kronik dibandingkan akut. Oleh karena itu, salin hipertonik (3%) jarang diindikasikan pada kasus tersebut. Jika salin hipertonik digunakan, maka diuretik seharusnya tidak diberikan sampai defisit volum telah terkoreksi penuh. Rekomendasi konvensional terkini untuk pengobatan hiponatremia pada kelainan spesifik yang berkaitan dengan hipovolemia diberikan berikut ini.^{1,2,3}

Penyakit gastrointestinal. Hiponatremia yang berhubungan dengan kehilangan cairan gastrointestinal jarang terjadi akut ataupun cukup berat, dan dapat diberikan salin hipertonik untuk koreksi yang mendesak. Salin isotonik adalah terapi utama. Kalium klorida harus ditambahkan jika hal ini disertai dengan hipokalemia dan alkalosis metabolik yang disebabkan oleh muntah, dan suatu campuran natrium klorida dan natrium bikarbonat dapat digunakan jika asidosis metabolik disebabkan oleh diare. Terapi spesifik untuk kelainan yang mendasarinya harus segera dimulai, dan agen antiemetik dan antidiare dapat diberikan jika memang diperlukan.^{1,2}

Keringat berlebihan. Individu dengan peningkatan kehilangan keringat berkepanjangan harus dievaluasi baik dengan pemeriksaan fisik dan hasil $[Na^+]$ serum. Tanda dehidrasi yang jelas dan depleksi volum (khususnya hipotensi dan takikardi ketika telentang) harus diobati dengan tepat dengan rehidrasi menggunakan NaCl isotonik (0,9%). Namun, bila tidak disertai dengan tanda dehidrasi yang jelas, maka pemberian terapi harus dipandu oleh $[Na^+]$ serum. Individu dengan hiponatremia seharusnya tidak menerima salin isotonik (jika telah dimulai, maka harus dihentikan kecuali hemodinamik pasien tidak stabil) dan pedoman pengobatan untuk EAH harus diikuti, seperti yang akan didiskusikan selanjutnya.^{1,3}

Terapi diuretik. Pengobatan terdiri atas pemotongan seluruh agen diuretik dan replasi kondisi pasien dengan cairan isotonik jika abnormalitas CNS ringan. Salin hipertonik dapat digunakan pada peningkatan level 4 sampai 5 mmol/L natrium serum ketika kejang atau bila disertai dengan gangguan tingkat kesadaran yang signifikan, akan tetapi furosemid sebaiknya tidak diberikan dengan salin hipertonik. Koreksi cepat pada hiponatremia yang diinduksi diuretik berhubungan dengan peningkatan rerata kematian, jadi harus berhati-hati bila menggunakan cakupan maksimal dari koreksi per harinya. Pasien dengan hiponatremia yang diinduksi thiazid memiliki risiko yang tinggi terhadap rekurensi dan tidak boleh diberikan thiazid lagi. Tidak terdapat data mengenai risiko hiponatremia yang disebabkan oleh agen diuretik yang bekerja di *loop* pada pasien yang sebelumnya mengalami hiponatremia yang diinduksi oleh thiazid. Jika terapi diuretik adalah esensial untuk beberapa pasien, maka $[Na^+]$ serum harus dinilai setelah beberapa hari setelah inisiasi pengobatan dan secara frekuensi selama beberapa minggu pertama.^{1,3}

Cerebral Salt Wasting (CSW). Karena hipovolemia dapat eksaserbasi akibat jejas pada CNS, maka pasien dengan depleksi volum dari CSW harus diresusitasi dengan pemberian salin isotonik sampai dicapai status euvoemik dan kemudian dipertahankan dengan keseimbangan cairan netral. Salin hipertonik harus digunakan jika disertai dengan gangguan sensori yang dipercayai merupakan akibat dari hiponatremia, akan tetapi koreksi sebaiknya tidak lebih cepat dari rekomendasi status hiponatremia lainnya. Satu makalah yang sering disitasi menyarankan penggunaan kombinasi dari salin isotonik dan tablet NaCl, akan tetapi hal ini tidak berbeda secara substansial dibandingkan dengan menggunakan salin hipertonik.¹

Defisiensi mineralokortikoid. Repleksi volume dengan salin isotonik diperlukan secara inisial pada pasien dengan insufisiensi adrenal primer. Terapi penggantian hidrokortison dan fludrokortison digunakan secara kronik. Pada pasien sakit, pemberian glukokortikoid dengan penekanan dosis (misalnya hidrokortison 100 mg secara parenteral setiap 8 jam) adalah esensial ketika keadekuatan penyimpanan kortisol sedang dinilai.^{1,3}

Restriksi cairan sendiri tidak memiliki dasar pada pengobatan simtomatik hiponatremia. Pasien yang sakit harus ditatalaksana dengan salin hipertonik (3%) pada dosis 514 mEq / L yang diberikan melalui infus-pump. 5,7 Tingkatan infus harus menaikkan konsentrasi natrium plasma sekitar 1 mEq / L (1 mmol / L) per jam sampai pasien menjadi waspada dan bebas kejang, tingkat natrium plasma meningkat sebesar 20 sampai 25 mEq / L (20 sampai 25 mmol / L), atau konsentrasi natrium serum sekitar 125-130 mEq / L (125 sampai 130 mmol / L) tercapai, dilihat mana yang lebih dahulu. Jika Pasien mengarah atau menunjukkan tanda-tanda lain dari peningkatan tekanan intrakranial, laju infus harus dikurangi untuk meningkatkan tingkat natrium serum dengan 4 sampai 8 mEq / L (4 hingga 8 mmol / L) selama jam-jam pertama atau sampai aktivitas kejang berhenti. Dengan asumsi bahwa cairan tubuh total terdiri dari 50% dari berat total tubuh, natrium klorida 1 mL / kg sodium 3% dalam cairan akan meningkatkan natrium plasma sekitar 1 mEq / L (1 mmol / L).^{5,8,9}

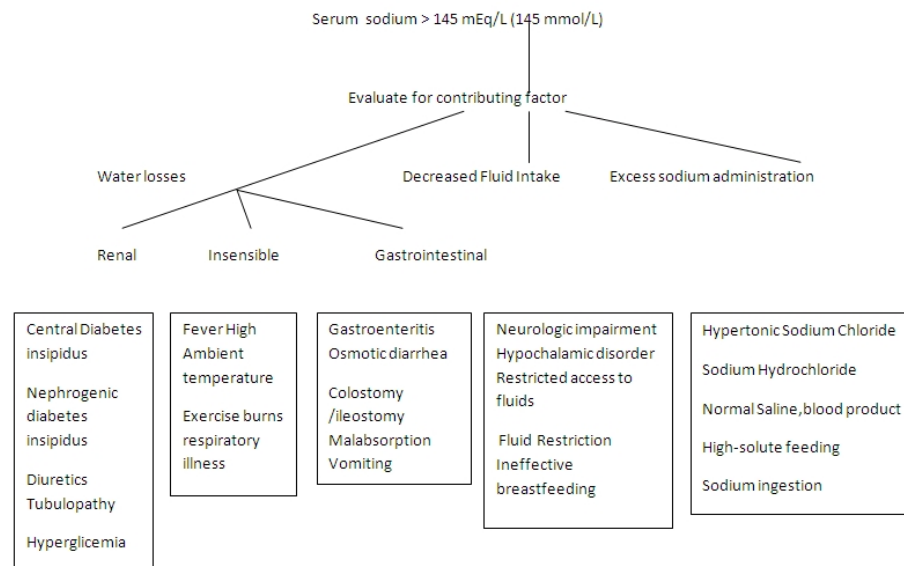
II. Hipernatremia

Hipernatremia didefinisikan sebagai konsentrasi natrium serum lebih besar dari 145 mEq/L (145 mmol/L). Pada anak-anak dan orang dewasa, hipernatremia dapat kita jumpai terutama di rumah sakit dan terjadi pada individu yang dilakukan pembatasan cairan karena berbagai alasan. Biasanya, pasien yang memiliki kondisi tersebut dalam keadaan lemah karena penyakit akut ataupun kronis, memiliki gangguan neurologis, atau pada saat usia lanjut. Bayi, terutama yang lahir prematur, yang memiliki resiko sangat tinggi untuk terjadinya hipernatremia karena massa kecil relatif mereka terhadap rasio area permukaan tubuh dan ketergantungan mereka pada pengasuh mereka dalam mengkonsumsi cairan. Gastroenteritis tetap merupakan penyebab penting untuk terjadinya kondisi hipernatremia pada anak-anak, tetapi kurang umum dari yang dilaporkan sebelumnya. ASI tidak efektif adalah penyebab langka terjadinya kondisi hipernatremia, namun kejadian tersebut tampaknya semakin akan meningkat. Hal ini terutama terjadi

pada ibu-ibu primi-para yang berpendidikan baik, yang gagal untuk mengenali malnutrisi progresif dan tanda dehidrasi. Komplikasi vaskular yang signifikan telah dilaporkan pada bayi. Kondisi hiponatremia kronik ringan yang berbeda, yang mungkin secara fisiologis menyebabkan penyakit edematous tertentu, konsentrasi natrium serum yang lebih besar dari 145 mEq / L (145 mmol / L) harus selalu dipertimbangkan ke dalam kategori abnormal dan dievaluasi secara menyeluruh.^{1,10}

Patogenesis

Tubuh memiliki dua pertahanan sebagai perlindungan terhadap pengembangan terjadinya hipernatremia, yakni: kemampuan untuk menghasilkan urin terkonsentrasi dan mekanisme rasa haus yang kuat. Diproduksinya ADH terjadi ketika osmolalitas plasma melebihi 275 hingga 280 mOsm / kg (275-280 mmol / kg) dan hasil urin terkonsentrasi maksimal ketika osmolalitas plasma melebihi 290–295 mOsm / kg (290–295 mmol / kg). Mekanisme rasa haus adalah garis kedua pertahanan tubuh, tetapi dapat memberikan perlindungan utama terhadap hipernatremia. Jika mekanisme haus masih baik dan akses ke cairan bebas tidak dibatasi, kondisi ini akan sangat jarang bagi seseorang untuk berkembang menjadi hipernatremia baik dari konsumsi natrium berlebih ataupun kecacatan berkonsentrasi di ginjal.^{1,11}



Gambar 2. Pendekatan Diagnostik Hipernatremia¹

Diagnosis

Hipernatremia terjadi biasanya karena banyak faktor, dan pendekatan yang sistematis diperlukan untuk menentukan faktor-faktor yang berkontribusi untuk terjadinya kondisi tersebut (Gambar 2). Tingkat natrium serum, glukosa, dan osmolalitas harus diukur. Peningkatan konsentrasi natrium serum selalu dikaitkan dengan hiperosmolalitas dan harus dianggap sebagai kondisi abnormal. Dalam kasus hiperglikemia yang signifikan, konsentrasi natrium serum akan tertekan akibat translokasi cairan dari intraseluler ke ruang ekstraselular. Sekali hipernatremia telah didiagnosis, riwayat yang rinci harus diteliti dan asupan cairan terakhir untuk menentukan apakah pasien memiliki mekanisme rasa haus yang baik, akses cairan telah dibatasi, atau tidak disediakan cairan bebas yang adekuat dalam cairan infus. Volume urin harus selalu diukur dan dibandingkan dengan *intake* cairan, dan tingkat osmolalitas dan elektrolit urin harus ditentukan untuk menilai

apakah kemampuan konsentrasi ginjal sesuai dan juga untuk menghitung kehilangan cairan bebas urin. Urin terkonsentrasi maksimal yang kurang ($<800 \text{ mOsm / kg [800 mmol / L]}$) dalam menghadapi hipernatremia adalah tanda konsentrasi ginjal yang mengalami kecacatan karena kondisi hipernatremia dan ini merupakan stimulus maksimal untuk pelepasan ADH. Untuk pasien yang memiliki kondisi hipernatremia, berikut harus dievaluasi, yakni : proses dalam gastrointestinal yang kurang, tanda pada dermis karena demam atau luka bakar, riwayat diet (termasuk pemberian makan secara enteral), riwayat pengobatan (termasuk terapi dengan diuretik), dan sumber natrium eksogen.^{1,10,11}

Manifestasi Klinis

Hipernatremia menghasilkan penghabisan cairan dari ruang intraseluler ke ruang ruang ekstraselular untuk mempertahankan ekuilibrium tekanan osmotik. Hal ini menyebabkan dehidrasi otak sementara dan penyusutan sel otak. Volume sel otak dapat menurun sebanyak 10% sampai 15% secara akut, namun dapat beradaptasi dengan cepat. Dalam 1 jam, otak secara signifikan meningkatkan konten intraseluler dari natrium dan kalium, asam amino, dan zat organik lain yang tidak terukur (*idiogenic osmoles*). Dalam 1 minggu, otak mendapatkan kembali kira-kira 98% dari kadar cairannya. Jika hipernatremia parah dapat berkembang secara akut, otak mungkin tidak mampu meningkatkan kondisi intraseluler terlarut yang cukup untuk mempertahankan volume, dan penyusutan selular yang dihasilkan dapat menyebabkan perubahan struktur otak. Dehidrasi serebral dari hipernatremia dapat menghasilkan pemisahan fisik otak dari meninges, yang kemudian dapat menyebabkan pecahnya *bridging vein* dan terjadinya perdarahan intrakranial atau intraserebral. Trombosis sinus venosus yang memburuk ke arah terjadinya infark juga dapat terjadi. Hipernatremia akut juga telah ditunjukkan dapat menyebabkan lesi demielinasi otak pada hewan dan juga manusia. Pasien yang memiliki ensefalopati hepatik memiliki risiko tertinggi untuk berkembang untuk terjadinya lesi tersebut.^{1,10}

Anak yang memiliki hipernatremia biasanya muncul gejala agitasi dan mudah tersinggung, tetapi gejala ini dapat berkembang pula menjadi letargi, penurunan kesadaran lanjut, dan koma. Pemeriksaan neurologis sering mengungkapkan peningkatan gejala, kaku kuduk, dan hiper-refleksia. Myoklonus, asterixis, dan chorea dapat terjadi, kejang tipe tonik-klonik dan kejang tipe *absence* telah dijelaskan sebelumnya. Hiperglikemia adalah konsekuensi umum yang terjadi dari kondisi hipernatremia pada anak-anak. Hipernatremia juga dapat menyebabkan rhabdomyolisis. Meskipun laporan sebelumnya menunjukkan bahwa hipokalsemia dikaitkan erat dengan hipernatremia, hal ini belum ditemukan pada literatur yang lain.^{10,11}

Hipernatremia dikaitkan dengan angka mortalitas 15% pada anak-anak, yang diperkirakan 15 kali lebih tinggi dari pada mortalitas usia pada anak-anak yang dirawat di rumah sakit yang tidak memiliki kondisi hipernatremia. Tingginya tingkat mortalitas tersebut tidak dapat dijelaskan. Sebagian besar mortalitas tidak berhubungan secara langsung pada patologi sistem saraf pusat dan tampaknya berlangsung independen untuk terjadinya kondisi hypernatremia yang berat. Penelitian baru telah mencatat bahwa pasien yang berkembang menjadi hipernatremia pada pasien rawat inap dan dijelaskan bahwa pasien yang pengobatannya tertunda memiliki angka mortalitas tertinggi. Kira-kira 40% dari kematian pada anak-anak terjadi ketika pasien masih dalam kondisi hipernatremia.^{1,11}

Tabel 4. Manajemen Hipernatremia¹

Penyebab	Penatalaksanaan*
A. Kehilangan natrium dan cairan Gastroenteritis	Natrium klorida 0,45% dalam cairan dextrose 5%
B. Kehilangan cairan primer Menyusu yang tidak efektif	Natrium klorida 0,2% dalam cairan dextrose 5%
C. Diabetes insipidus nefrogenik	Natrium klorida 0,1% dalam cairan dextrose 2,5% (manajemen akut)
D. Diabetes insipidus sentral	Desmopresine acetate
E. Natrium berlebih	Dextrose 5% dalam cairan Diuretik atau dialisis mungkin diperlukan

* Hindari dextrose 5% dalam cairan jika kondisi hiperglikemia terjadi

Terapi Hipernatremia

Tujuan terapi untuk hipernatremia adalah untuk memperbaiki tingkat serum natrium dan volume sirkulasi. Landasan tersebut bertujuan untuk penyediaan cairan bebas yang cukup untuk memperbaiki tingkat serum natrium. Defisit cairan bebas tidak dapat dinilai mudah dengan pemeriksaan fisik pada anak-anak yang memiliki dehidrasi hipernatremia oleh karena kehilangan sebagian besar cairan intraseluler.^{1,11} Metode yang dapat memperkirakan jumlah minimum cairan yang diperlukan untuk memperbaiki natrium serum dirumuskan dengan persamaan berikut :

Defisit cairan bebas (mL) =
 $4 \text{ mL} \times \text{berat badan kurus (kg)} \times [\text{Perubahan Na serum mEq/L (mmol/L) yang diinginkan}]$

Jumlah cairan yang lebih besar akan dibutuhkan, tergantung pada komposisi cairan yang digunakan. Untuk memperbaiki defisit cairan bebas sebesar 3 L, dibutuhkan kira-kira sekitar 4 L natrium klorida 0,2% dalam cairan atau 6 L natrium klorida 0,45% dalam cairan

karena masing-masing mengandung sekitar 75% dan 50% cairan bebas. Penghitungan defisit tidak memperhitungkan keadaan penurunan kesadaran atau pengeluaran urin yang sedang berlangsung atau fungsi gastrointestinal yang menurun. Pemeliharaan cairan meliputi penggantian volume urin dengan cairan hipotonik, yang diberikan sebagai tambahan defisit. Jika terdapat tanda-tanda kolaps-nya pembuluh darah, resusitasi cairan dengan alin normal atau koloid harus dikerjakan sebelum mengoreksi defisit cairan bebas. Tipe penatalaksanaan terapi tergantung pada penyebab dari hipernatremia dan harus disesuaikan dengan patofisiologis dari setiap keadaan yang terjadi dalam setiap pasien. Hidrasi per-oral yang dikerjakan secepat itu dapat ditoleransi dengan aman. Elektrolit plasma harus diukur setiap 2 jam sekali sampai kondisi neurologi pasien stabil.^{10,1}

Tingkat koreksi hipernatremia tergantung pada beratnya hipernatremia dan penyebabnya. Karena ketidakmampuan relatif otak untuk menghilangkan *idiogenic osmoles*, koreksi yang cepat pada keadaan hipernatremia dapat menyebabkan edema serebral. Meskipun tidak ada penelitian definitif yang mendokumentasikan tingkat koreksi yang optimal yang dapat dilakukan tanpa menyebabkan edema serebral, data empiris menunjukkan pengecualian bahwa gejala-gejala ensefalopati hipernatremia yang terjadi, tingkat koreksi yang tidak melebihi 1 mEq/h atau 15 mEq/24h masih disebut wajar. Pada hipernatremia berat (natrium, >170 mEq/L [170 mmol/L]), natrium serum tidak harus dikoreksi hingga di bawah 150 mEq/L (150 mmol/L) dalam 48 jam sampai 72 jam pertama. Hal ini tidak umum untuk terjadinya kejang yang terjadi selama koreksi hipernatremia, kejang tersebut mungkin merupakan tanda dari edema serebral. Kejang tersebut biasanya dapat dikelola dengan memperlambat laju koreksi atau dengan pemberian salin hipertonik untuk sedikit meningkatkan konsentrasi natrium serum. Kejang biasanya hilang dengan sendirinya dan tidak bermanifestasi pada sekuel neurologis jangka panjang. Pasien yang memiliki hipernatremia akut yang dikoreksi dengan jalur per oral dapat mentoleransi koreksi yang diberikan dengan lebih cepat dengan insidensi kejang yang lebih rendah.^{1,11}

Referensi

1. Moritz ML, Ayus JC. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. *Pediatrics in review*. 2001;23(11): 371-8
2. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Seminars in nephrology*. 2009;29(3): 282-99
3. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *J.Am. Med.* 2007;120:S2-21
4. Royal Children's Hospital Melbourne. Clinical Practice Guidelines Hyponatraemia. Diunduh dari www.rch.org.au/clinicalguide/cpg.cfm?doc_id=8348
5. Oster JR, Singer I. Hyponatremia focus on therapy. *Southern Medical Journal* 1994 87 12
6. Helwig FC, Schutz CB, Curry DE. Water intoxication. Report of a fatal case, with clinical, pathologic and experimental studies. *JAMA*. 1935;104:1539-75.
7. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci*. 2003;326:25-30.
8. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1581-9.
9. Halperin ML, Kamel KS. A new look at an old problem: therapy of chronic hyponatremia. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:2-3.
10. Androuge HJ, Madias NE. Primary care: hypernatremia. *NEJM* 2000;324(20):1493-9
11. Kim DU. Hypernatremia and hyponatremia. *Korean J Pediatr* 2006;49(5):463-9

Manajemen Cairan Pada Kegawatan Hematologi

Moedrik Tamam

I. Latar belakang

Kegawatan di bidang hematologi dan onkologi sering kita temui dalam kejadian sehari-hari. Luasnya bidang hematologi dan onkologi anak berimplikasi pada beragamnya jenis kegawatan, baik kegawatan metabolik, neurologi, kardiovaskular, infeksi ataupun hematologi itu sendiri. Beberapa kegawatan hematologi-onkologi yang paling sering kita temui dan memerlukan pengelolaan/manajemen cairan dengan baik adalah hiperleukositosis, *Tumor Lysis Syndrom* (TLS), sindrom hiperviskositas dan hiperkalsemia. Komplikasi akan timbul apabila keadaan kegawatan diatas tidak ditangani segera dengan baik, seperti perdarahan intrakranial, perdarahan pulmonal, serta gangguan metabolik. Untuk itulah diperlukan awareness kita dalam mengenali kegawatan tersebut secara dini serta pengelolaan kegawatan yang tepat dan cepat sehingga mampu mengurangi morbiditas dan mortalitas khususnya di bidang hematologi dan onkologi anak.

II. Hiperleukositosis

Definisi

Hiperleukositosis secara umum didefinisikan sebagai jumlah sel darah putih lebih dari 100.000/mm³.^{1,2} Sekitar 10% hingga 30% pasien dengan LLA dapat mengalami hiperleukositosis. Hiperleukositosis merupakan suatu kegawatan pada LLA.^{1,2,3,4} Hal tersebut dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas.¹ Viskositas darah meningkat akibat jumlah sel darah putih yang tinggi dan leukosit beragregasi. Jumlah sel darah putih merupakan faktor utama yang berkontribusi terjadinya oklusi mikrovaskuler sehingga dapat menyebabkan leukostasis.³ Hal ini menyebabkan stasis pada pembuluh darah yang

lebih kecil.⁴ Organ tubuh yang paling sering mengalami leukostasis adalah susunan saraf pusat dan paru. Leukostasis akan menyebabkan perfusi yang buruk dan terjadi hipoksia, metabolisme anaerob, asidosis laktat, akhirnya akan menimbulkan kerusakan dinding pembuluh darah dan perdarahan. Bila leukostasis terjadi pada susunan saraf pusat maka akan terdapat gejala klinis berupa pusing, penglihatan kabur, tinitus, ataksia, delirium, perdarahan retina dan perdarahan intra kranial.¹⁰ Gejala klinis yang berhubungan dengan leukostasis pada paru ialah takipneu, dispneu, hipoksia dan gagal nafas. Penghancuran sel abnormal berlebihan pada keadaan hiperleukositosis bisa berlangsung secara spontan atau setelah terapi sitostatika. Pada keadaan ini harus dipantau terjadinya sindrom lisis tumor yang dapat mengakibatkan gangguan metabolik dan gagal ginjal akut.^{1,3} Keadaan tersebut menjadi predisposisi terjadinya komplikasi neurologis, pulmonal, maupun gastrointestinal. Selain itu pasien juga berisiko mengalami *tumor lysis syndrome*.⁵

Manifestasi Klinis

Gejala hiperleukositosis terutama disebabkan oleh leukostasis, yaitu suatu sindrom klinikopatologi yang disebabkan oleh sel blast leukemik yang bersirkulasi di jaringan mikrovaskuler.¹ Gejala sugestif terjadinya leukostasis seperti nyeri kepala, pandangan kabur, dispneu, hipoksia, mendukung adanya kegawatan medis sehingga jumlah sel darah putih harus diturunkan segera.³

Presentasi klinis hiperleukositosis tergantung dari besarnya *lineage* dan jumlah blast leukemik yang bersirkulasi. Namun demikian, manifestasi klinis hiperleukositosis pada LLA jarang terlihat pada pasien LLA.¹ Obstruksi vaskuler dapat terjadi sehingga menyebabkan kerusakan organ mulai dari hipoksia jaringan, trombosis, atau perdarahan.² Organ yang paling sering terkena adalah sistem saraf pusat (SSP) dan paru-paru.^{1,2,6} Perdarahan SSP, leukostasis, atau trombosis dapat menyebabkan gejala SSP. Leukostasis paru dapat menyebabkan hipoksia dan distress respirasi.^{1,2} Kematian dapat

terjadi pada 15–66% pasien anak dengan leukemik hiperleukositosis.⁴ Sebagian besar kematian disebabkan oleh gagal nafas dan perdarahan intrakranial.¹

Tabel 1. Manifestasi Klinis Leukostasis⁵

Manifestasi Klinis Leukostasis
Sirkulasi sistem saraf pusat
- Nyeri kepala, konfusi, somnolen, pusing, cadel, gangguan pendengaran, tinnitus, diplopia, delirium, koma, stupor - Distensi vena retina, perdarahan retina, papil edema - Perdarahan intrakranial
Sirkulasi penil
- Priapism
Sistem Kardiovaskuler
- Infark Miokard akut - Overload ventrikel kanan - Akral lividosis - Iskemik ekstremitas akut - Infark usus - Trombosis vena renalis
Temuan Laboratoris
- Penurunan PaO2 dan atau PaCO2 - Penurunan glukosa plasma - <i>Spurious</i> hiperkalemia - Trus atau <i>spurious</i> Hipofosfatemia atau hipokalemia - Peningkatan sel darah merah, hemoglobin, dan hematokrit

Sumber: Vincent F. Leukostasis, Infiltration and Pulmonary Lysis Syndrome Are the Three Patterns of Leukemic Pulmonary Infiltrates. In: É. Azoulay (ed.), *Pulmonary Involvement in Patients with Hematological Malignancies*. 2011. Berlin: Springer. 509-21

Komplikasi Hiperleukositosis

Hiperleukositosis merupakan suatu keadaan emergensi karena dapat menyebabkan berbagai komplikasi. Terdapat dua mekanisme yang menjelaskan terjadinya komplikasi yang disebabkan oleh hiperleukositosis. Mekanisme pertama yaitu terjadinya peningkatan viskositas darah akibat tingginya jumlah limfosit total (TLC) dan agregat leukosit sehingga menyebabkan stasis di pembuluh darah yang paling kecil. Mekanisme kedua akibat interaksi adhesi antara endotel pembuluh darah yang rusak dan sel blast leukemik, yang mempresipitasi leukostasis.²

Hiperleukositosis dapat menyebabkan obstruksi vaskuler sehingga memicu terjadinya kerusakan organ akibat hipoksia, trombosis, atau perdarahan. Kekacauan metabolik sering terjadi akibat jumlah sel blast yang tinggi. Organ yang paling banyak terkena adalah sistem saraf pusat dan paru-paru. Perdarahan intrakranial, leukostasis, atau trombosis dapat menyebabkan gejala neurologis. Manifestasi klinis yang muncul berupa iritabilitas, kejang, defisit neurologis fokal, dan naiknya tekanan intrakranial. Leukostasis pulmonal dapat menyebabkan terjadinya hipoksia, distress respirasi sehingga membutuhkan bantuan pernafasan. Gambaran radiografi menunjukkan adanya infiltrat yang difus. Sistem organ yang lain juga dapat terkena. Perdarahan saluran cerna dapat terjadi, sehingga menyebabkan terjadinya perdarahan, hematemesis, atau nyeri abdomen.²

Tabel 2. Skor Klinik untuk Menilai Leukostasis⁵

Group	Probability of leukostasis syndrome	Severity of symptoms	Pulmonary symptoms	Neurological symptoms	Other organ systems
0	Not Present	No Limitation	No Symptom and no limitation in ordinary activities	No Neurological symptoms	No Symptoms
1	Possible	Slight limitation	Mild symptoms and slight limitation during ordinary activity, comfortable at rest	Mild tinnitus, headache, dizziness	Moderate fatigue
2	Probable	Marked limitation	Marked limitation in activity because of symptoms, even during less than ordinary activity, comfortable at rest	Slight visual disturbances*, severe tinnitus, headache, dizziness	Severe fatigue
3	Highly probable	Severe limitation	Dysapnea at rest, oxygen or ventilation required	Severe visual disturbances*(acute inability to read), confusion, delirium, somnolence, intracranial hemorrhage	Myocardial infarction, priapism, ischemic necrosis

Sumber: Vincent F. Leukostasis, Infiltration and Pulmonary Lysis Syndrome Are the Three Patterns of Leukemic Pulmonary Infiltrates. In: É. Azoulay (ed.), *Pulmonary Involvement in Patients with Hematological Malignancies*. 2011. Berlin: Springer. 509-21

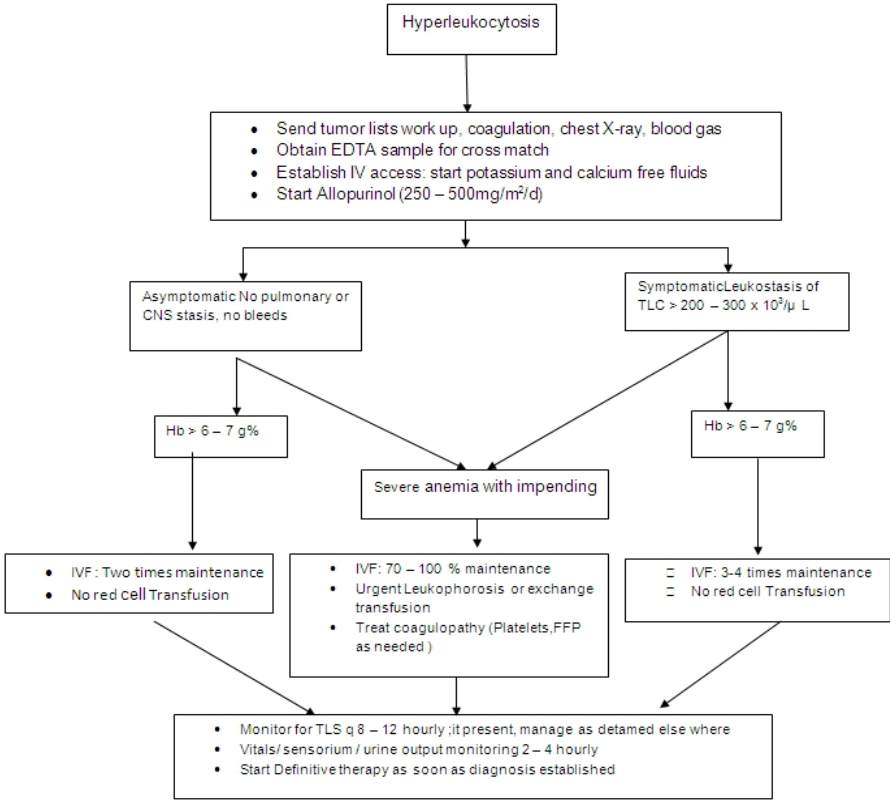
Manajemen

Manajemen awal pada hiperleukositosis meliputi hidrasi yang agresif, mencegah *tumor lysis syndrome*, dan mengoreksi abnormalitas metabolik. Transfusi sel darah merah tidak diindikasikan jika kondisi hemodinamik tidak stabil karena akan memperburuk viskositas darah. Leukapheresis merupakan terapi pilihan untuk jumlah yang sangat tinggi atau pada pasien dengan hiperleukositosis simptomatik.² Pemberian diuretik secara rutin tidak

diindikasikan karena tujuan hidrasi adalah untuk hemodilusi dan mengurangi viskositas. Diuretik diindikasikan jika terdapat *tumour lysis syndrome* (TLS) dan *overload* cairan.²

Semua pasien harus mulai dihidrasi dengan cairan yang bebas mengandung kalium dan kalsium. Cairan Dextrose 5% N/2 atau N/4 merupakan pilihan cairan yang tepat, 2–4 kali cairan maintenance normal.²

Alur tatalaksana manajemen hiperleukositosis pada LLA bisa dilihat di gambar 1.²



Gambar 1. Alur Manajemen Hiperleukositosis

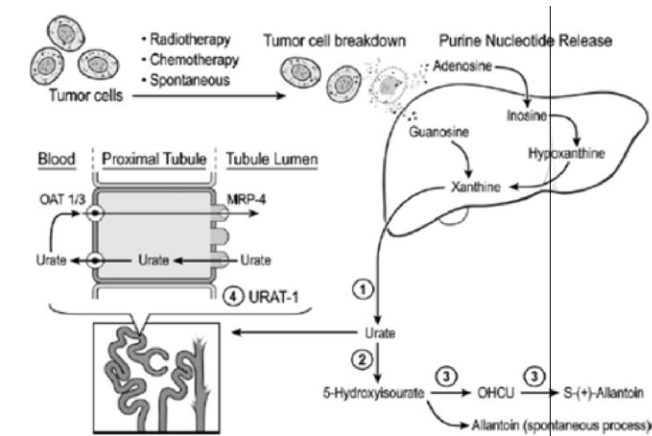
Sumber: Jain R, Bansal D, Marhwa RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr*. 2013; 80(2):144–148

II. Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Tumor lysis syndrome (TLS) merupakan kelainan metabolik yang ditandai oleh hiperurikemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, dan hipokalsemia dan azotemia dalam jumlah melampaui batas kapasitas ekskresi ginjal sebagai akibat lisisnya sel tumor baik sebelum maupun sesudah pemberian kemoterapi. Keadaan ini disebabkan oleh destruksi sel tumor secara cepat sehingga menyebabkan berbagai manifestasi muskuloskeletal, renal, kardial, dan neurologis. Berbeda dengan hiperleukositosis, TLS terutama terjadi pada penderita leukemia limfoblastik.² TLS merupakan salah satu kegawatan onkologi karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas jika tidak diketahui dan diterapi secara cepat.^{7,8}

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang terjadi pada TLS disebabkan oleh ketidakseimbangan elektrolit.^{7,8} TLS dapat tampak dengan hasil laboratorium yang abnormal saja seperti hiperurikemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, atau dengan gejala seperti oliguria atau anuria, kejang, perubahan kesadaran mulai dari iritabel dan koma hingga koma.² Abnormalitas elektrolit dan manifestasi klinis pada TLS disebabkan oleh pemecahan seluler yang cepat pada pasien LLA. Pemecahan cepat sel-sel tumor menyebabkan pelepasan masif berbagai isi intraseluler seperti kalium, fosfat, asam nukleat, lactate dehydrogenase, dan lain-lain ke sirkulasi sistemik.⁷



Gambar 2. Mekanisme Terjadinya Tumor Lysis Syndrome⁷

Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber MJ. Tumor lysis syndrome. *Semin Thromb Hemost*.2007;33:397–407

Diagnosis TLS didasarkan pada temuan klinis dan laboratoris. Pemeriksaan laboratorium TLS didapatkan 2 atau lebih dari kelainan metabolik seperti hiperurikemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, dan hipokalsemia.⁸

Manajemen

Manajemen TLS meliputi identifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami TLS, memulai pencegahan, dan identifikasi awal terjadinya *acute kidney injury* (AKI). Hidrasi dan laju urin yang efektif masih merupakan pilihan terapi dalam mengelola TLS. Ekspansi volume dengan hidrasi akan membantu mengurangi kadar fosfat, kalium, dan urat ekstraseluler. Hidrasi juga akan memperbaiki aliran darah renal, sehingga menghasilkan diuresis 150–300 ml/jam dan melindungi kristalisasi tubular.⁸

Tabel 3. Definisi Klinis dan Laboratoris TLS⁷

Metabolic Abnormality	Criteria for Classification of Laboratory Tumor Lysis Syndrome	Criteria for Classification of Clinical Tumor Lysis Syndrome
Hyperuricemia	Uric Acid > 8,0mg/dl(475,8 µmol/liter) In adults of above the upper limit of the normal range for age in children	Cardiac dysrhythmia, sudden death, probably of definitely caused by hyperkalemia
Hyperphosphatemia	Phosphorus > 4- 5 mg/dl (1,5 mmol/liter) In adults or > 6 – 5 mg/dl (2,1 mmol/liter) in children	
Hyperkalemia	Potassium > 6,0 mmol/liter	
Hypocalcemia	Corrected calcium <7,0 mg/dl (1,75 mmol/liter) Or ionized calcium < 1,12 (0,3 mmol/liter)	Cardiac Dysrhythmia, sudden death, seizure neuromuscular irritability (tetany, paresthesias, muscle twitching, carpopedal spasm, trousseau"s sign. Chrostek"s sign, laryngospasm or bronchospasm) hypotension, or heart failure probably or definitely caused by hypocalcemia.
Acute Kidney Injury	Not Applicable	
		Increase in the serum creatinine level of 0,3 mg/dl (26,5 µmol/liter) (or a single value > 1,5 times the upper limit of the age-appropriate normal range if no baseline creatinine measurement is available) or the presence of oliguria, defined as an average urine output of < 0,5 ml/kg/hr for 6 hr

Sumber: Howard SC, Jones DP, Pui C. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364:1844–54

Pengobatan hiperurikemia terdiri dari tindakan untuk menurunkan produksi asam urat dan meningkatkan daya larutnya di dalam urin. Pemberian terapi medikamentosa dengan menggunakan *xantine oxidase* (XO) inhibitor yang akan mengkatalisator proses degradasi purin menjadi asam urat dengan menggunakan allopurinol.⁷ Preparat urikase dapat mengubah asam urat menjadi alantoin yang larut dalam air sehingga dapat pula menurunkan kadar asam urat dalam plasma.⁷

Asam urat terbentuk pada pH asam, untuk meningkatkan daya larutnya perlu dilakukan alkalinisasi urin dengan pemberian natrium bikarbonat untuk mempertahankan pH urin sekitar 6,5 – 7,5. Penggunaan preparat diuretik dan manitol bisa digunakan untuk mempertahankan diuresis adekuat, hanya saja preparat tersebut dapat menyebabkan pengendapan asam urat dan kalsium fosfat intratubuler pada penderita hipovolemia. Penggunaan preparat diuretik dan manitol hanya dilakukan pada kasus dengan hidrasi adekuat disertai volume urin kurang dari 65% pemasukan tanpa kehilangan cairan ekstraseluler seperti muntah dan diare.^{7,8}

Hiperfosfatemia merupakan gangguan metabolik lain yang dapat terjadi pada TLS. Kejadian hiperfosfatemia dapat disertai dengan kejadian hipokalsemia. Pemberian bahan pengikat fosfat seperti insulin dan glukosa merupakan salah satu pilihan pada hipokalsemia yang disertai hiperfosfatemia. Pemberian preparat kalsium pada keadaan hipokalsemia dengan hiperfosfatemia yang berat hanya diberikan pada penderita yang menunjukkan gejala hipokalsemia seperti spasme karpopedal, kejang dan gangguan kesadaran.⁸

Kejadian hiperkalemia bisa terjadi pada TLS akut maupun pada gagal ginjal oliguria akibat hiperurisemia. Kondisi hiperkalemia harus segera diatasi segera untuk mencegah terjadinya aritmia jantung. Intervensi dilakukan segera bila kadar kalium dalam serum lebih dari 7,5 mEq/L atau pada pemeriksaan EKG menunjukkan perlebaran QRS. Asupan intake kalium harus dibatasi dan setiap depleksi air dan garam harus segera dikoreksi. Pada keadaan hiperkalemia ringan, preparat Kayesalate suatu pengikat kalium dapat diberikan dengan dosis 1g/kgBB per oral dicampur dengan 50% sorbitol. Kejadian gagal ginjal akut akibat hiperurisemia dan hiperfosfatemia pada kasus TLS masih sangat mungkin untuk dipertimbangkan tindakan dialisis.^{7,8}

III. Sindrom Hiperviskositas

Definisi

Sindrom hiperviskositas didefinisikan sebagai kombinasi dari gejala-gejala klinis dan pemeriksaan fisik dengan peningkatan viskositas serum menggunakan viskosimetri ostwald pada pemeriksaan laboratorium. Dalam istilah yang lebih praktis sindrom hiperviskositas adalah kumpulan gejala yang dipicu oleh peningkatan viskositas darah.^{9,10} Viskositas darah utuh dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti hematokrit, suhu, dan aliran darah. Hematokrit sangat penting dalam mempengaruhi viskositas darah utuh, dimana bila kadar hematokrit meningkat maka juga akan terjadi peningkatan viskositas darah utuh. Temperatur juga sangat mempengaruhi viskositas darah utuh karena bila suhu menurun maka viskositas darah akan meningkat yang akan berakibat menurunnya aliran darah melalui mekanisme *neural-mediated thermoregulatory*. Sedangkan pengaruh aliran darah terhadap viskositas darah yaitu pada keadaan aliran darah sangat lambat maka akan terjadi peningkatan viskositas darah yang sangat signifikan seperti pada syok. Hal ini terjadi karena pada keadaan aliran darah yang lambat akan terjadi peningkatan interaksi adhesi antar sel dengan sel atau sel dengan protein sehingga eritrosit akan melekat satu sama lain dan menyebabkan peningkatan viskositas darah.⁹

Etiologi

Penyebab yang paling sering dari sindrom hiperviskositas adalah peningkatan kadar imunoglobulin plasma akibat kelainan pada sel plasma. Selain konsentrasi dalam plasma, komponen fisiokimiawi dari molekul imunoglobulin merupakan parameter yang penting dari viskositas serum dimana IgM mempunyai pengaruh yang besar karena besar dan struktur molekulnya seperti yang terlihat pada Waldenstrom makroglobulinemia.¹¹

Beberapa kondisi dimana hiperviskositas terjadi karena peningkatan hematokrit atau peningkatan kadar komponen plasma dalam sirkulasi antara lain Waldenstroms Makroglobulinemia (paling sering), multiple myeloma, penyakit jaringan ikat (arthritis

rheumatoid) dan penyakit inflamasi lainnya.¹²

Patofisiologi

Viskositas secara umum didefinisikan sebagai tahanan friksi internal dari cairan untuk mengalir atau dengan istilah yang lebih sederhana yaitu tahanan cairan. Air mempunyai viskositas yang lebih rendah dari darah, sehingga air lebih mudah dan cepat untuk mengalir, khususnya melalui jalur yang kecil. Dengan mekanisme yang sama, darah yang bersifat hiperviskositas akan mengalami stasis dan meninggalkan endapan pada pembuluh darah kecil seperti kapiler sehingga muncul sebagai manifestasi klinis pada tingkat jaringan dan sirkulasi. Viskositas terdiri dari komponen fisik dan kimiawi yang dipengaruhi oleh konsentrasi, besar dan bentuk molekul penyusunnya. Centipoise (cp) adalah satuan standar untuk mengukur viskositas cairan yang dinamis, diambil dari seorang ahli fisiologi asal Prancis bernama Jean Louis Marie Poiseuille (penemu hukum Poiseuille). Air mempunyai viskositas 1.00 cp pada suhu 20°C. Protein dengan molekul yang besar seperti IgM pentamer pada WM mempunyai viskositas yang tinggi. Manifestasi klinis HVS muncul ketika viskositas serum meningkat lebih dari 3 cp dibandingkan air, pada viskositas di atas 4 cp dan 5 cp prevalensi HVS meningkat sebesar 67 % dan 75 %. Manifestasi klinis dari pasien HVS bervariasi antara satu dengan yang lainnya tergantung dari kondisi klinis, fisiologis, maupun penyakit penyerta, akan tetapi gejala HVS muncul pada peningkatan kadar viskositas yang sama.^{12,13}

Tabel 4. Causes and Basic Mechanism of Plasma Hyperviscosity Syndrome

Disease	Basic Mechanisma of HVS	PV Range (mPa)m
Macroglobulinaemia of waldstrom	IgM-paraproteins High Concentrations and polymere	➤ 3.00
Multiple Myeloma	IgG – Paraproteins Extremely high concentrations Unstable or stable aggregate High concentration of asymmetric Paraproteins IgA-Paraproteins Polymer formation IgE – Paraproteins	2.01 – 3.00
Autoimmune and rheumatic disease	Aggregates of rheumatoid factors and intermediate complexes Polyclonal IgG – polymere	1,75 – 2,00
Normal Range		

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari sindrom hipeviskositas bervariasi antara individu yang satu dengan yang lain. Dalam sebuah penelitian tidak terdapat hubungan antara pengukuran viskositas darah atau plasma dengan gejala klinis HVS. Pada banyak kasus kadar viskositas dapat diprediksi dari gejala klinis yang muncul atau menyertai akibat peningkatan viskositas darah.⁸ Trias klasik dari HVS terdiri dari perdarahan, gangguan penglihatan, dan gangguan neurologis fokal. Selain itu berbagai macam kelainan organ yang lain juga dapat dilihat pada HVS.¹⁰ Gejala-gejala yang muncul biasanya berhubungan dengan gangguan atau kegagalan aliran darah di sirkulasi mikro.¹¹

Gejala sistemik

Pasien sering mengeluh lemah, mudah lelah, malas, pusing dan gejala-gejala lain yang menyerupai anemia. Adanya perdarahan yang muncul dari permukaan mukosa meliputi epistaksis, perdarahan gusi, dan perdarahan gastrointestinal akibat dari gangguan fungsi platelet.¹⁰ Gagal ginjal juga pernah dilaporkan pada pasien HVS, akan tetapi lebih

sering terdapat pada myeloma. Mekanisme terjadinya gagal ginjal pada HVS kemungkinan berkaitan dengan hipoperfusi glomeruli pada tingkat pre renal.¹³ HVS juga merupakan salah satu penyebab terjadinya gangren yang simetris pada ekstremitas.^{13,14}

Gejala visual

Manifestasi okular dari sindrom hiperviskositas telah dikenali selama bertahun-tahun. Gangguan penglihatan yang sering terdapat pada HVS meliputi pandangan kabur, kehilangan penglihatan dekat, dan diplopia. Onset dari gejala ini biasanya bersifat bertahap dan sementara. Pasien sering mengeluh pandangan kabur yang hilang timbul ketika membaca majalah atau buku. Kadang-kadang tajam penglihatan dapat terganggu secara tiba-tiba dan buta total dapat terjadi. Retina pada pasien-pasien dengan HVS juga mengalami kelainan, yang paling sering didapatkan yaitu berupa trombosis, mikrohemoraghi, eksudat, dan papil edema. Kelainan ini dapat diamati secara langsung dengan menggunakan funduskopi dimana pada kelainan yang lebih berat didapatkan gambaran konstiksi “sausage-like” pada distensi vena di persilangan arteri-vena retina.^{13,14}

Gejala neurologis

Tanda maupun gejala-gejala neurologis sangat sering didapatkan pada SHV. Pasien sering mengeluh pusing, vertigo, gangguan pendengaran dan penglihatan, nistagmus, tinitus, ataksia dan episode iskemik sementara. Gangguan kesadaran seperti somnolen bahkan koma juga pernah dilaporkan pada pasien SHV. Gejala neurologis lain yang dapat muncul dengan intensitas yang lebih jarang yaitu gejala-gejala piramidal dan neuropati perifer.^{13,14}

Diagnosis

Penegakan diagnosis pada sindrom hiperviskositas (SHV) harus didasarkan pada manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang (viskositas). Dari gambaran klinis dapat kita temukan trias klasik penderita SHV berupa perdarahan, gangguan penglihatan dan

gangguan neurologis. Pemeriksaan laboratorium yang penting dalam menegakkan diagnosa SHV yaitu pemeriksaan kadar viskositas baik itu serum atau plasma maupun darah. Peningkatan viskositas serum lebih dari 4 kali dari normal (1,4-1,8 cp) menimbulkan manifestasi klinis dari SHV. Dalam pengukuran kadar viskositas ini terdapat perbedaan pendapat mana yang paling baik antara viskositas darah dengan plasma, akan tetapi ada penelitian yang menyebutkan bahwa pemeriksaan viskositas darah lebih superior daripada viskositas serum atau plasma.^{10,12} Hal ini dimungkinkan karena viskositas darah juga dipengaruhi oleh kadar hematokrit dan agregasi dari eritrosit sehingga perubahan pada kedua komponen tersebut juga berpengaruh terhadap perubahan viskositas.¹² Kadar viskositas darah 55% atau lebih meningkatkan resiko untuk terjadi SHV.¹³

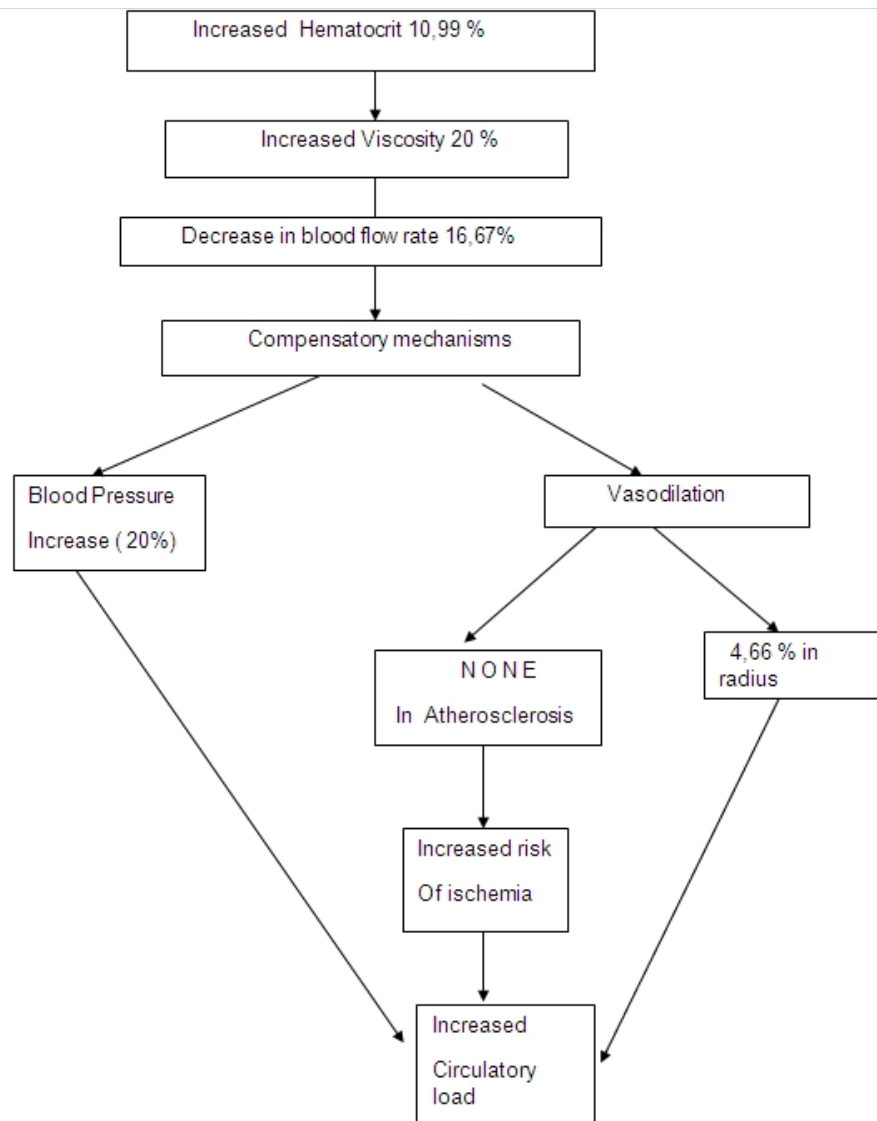
Pemeriksaan laboratorium sebaiknya juga meliputi pemeriksaan darah lengkap, hitung jenis sel darah, kimia serum, dan faktor koagulasi. Proteinuria yang signifikan pada urinalisa dan peningkatan rasio albumin-protein mendukung ke arah gamopati. Kadang-kadang, pada pemeriksaan laboratorium akan didapatkan gambaran *rouleaux formation* pada apusan darah tepi karena terjadi gumpalan viskositas serum. Viskositas serum juga meningkat pada pasien-pasien dengan paraproteinemia seperti : makroglobulinemia, IgA myeloma, IgG3 myeloma dan semua pasien dengan kadar paraprotein serum diatas 80 g/l. Pemeriksaan retina juga merupakan komponen yang penting dalam menegakkan diagnosis SHV.

Komplikasi Kardiovaskular Pada Sindrom Hiperviskositas

Sindrom hiperviskositas telah diketahui sebagai suatu keadaan vaskulopati khususnya yang muncul dari hiperproteinemia, polisitemia, dan stress oksidatif. Penelitian secara prospektif menunjukkan bahwa viskositas darah merupakan suatu faktor resiko untuk penyakit kardiovaskular dimasa yang akan datang.¹⁵ Peningkatan viskositas darah dapat menimbulkan terjadinya iskemia jantung, otak, dan ekstremitas melalui tiga

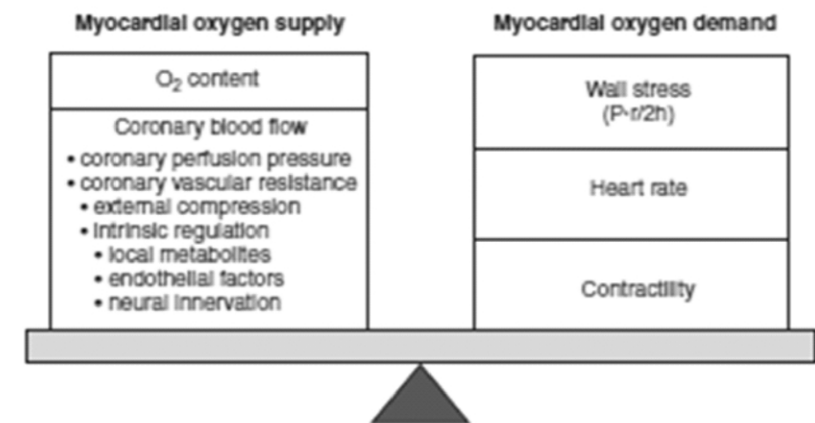
mekanisme : atherogenesis, thrombogenesis, atau iskemia melalui stenosis arterial.¹⁶ Melalui proses atherogenesis, viskositas darah berhubungan dengan beratnya derajat stenosis yang diukur dengan menggunakan indeks tekanan ankle-brachial (ABPI). Fibrinogen plasma juga berhubungan secara tidak langsung dengan ABPI. Selain itu, viskositas darah juga berkaitan dengan derajat penyakit arteri koroner pada pemeriksaan angiografi. Peningkatan viskositas darah atau plasma dapat mencetuskan terjadinya atherogenesis melalui peningkatan tekanan darah dan jejas pada endotel arteri atau interaksi antara komponen-komponen darah dengan dinding arteri.¹⁶ Selain hiperviskositas, hiperfibrinogenemia, hiperaktivitas dari platelet maupun penurunan aktivitas fibrinolitik juga berpengaruh terhadap proses atherosklerosis.¹⁷

Komplikasi kardiovaskular yang dapat terjadi akibat dari suatu kondisi hiperviskositas diantaranya : penyakit jantung iskemik, hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri sampai pada gagal jantung.¹ Peningkatan volume plasma pada SHV dapat meningkatkan preload maupun afterload sehingga menyebabkan terjadinya gagal jantung dengan *high output*, disfungsi katup, atau infark miokard. Bagan dibawah ini menunjukkan kepada kita pengaruh peningkatan hematokrit dan viskositas terhadap kardiovaskular.¹²



Gambar 3. Pengaruh peningkatan hematokrit dan viskositas terhadap kardiovaskular

Gangguan pada aliran darah yang melalui sirkulasi koroner dapat menyebabkan munculnya manifestasi klinis berupa nyeri dada karena angina. Pada pasien-pasien dengan penyerta penyakit jantung sebelumnya, progresifitas untuk menjadi gagal jantung dapat terjadi, dimana miokardium bekerja lebih keras lagi untuk dapat memompa darah lebih efektif karena tidak adekuatnya suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan akibat dari aliran darah yang jelek atau lambat pada kondisi hiperviskositas. Kerja pompa jantung yang lebih berat pada darah dengan viskositas yang meningkat juga menyebabkan stress pada miokardium. Pada sirkulasi perifer, aliran darah yang jelek pada ekstremitas bawah akibat dari hiperviskositas menimbulkan keluhan nyeri bila berjalan dan berkurang dengan istirahat yang dikenal dengan istilah klaudikasio intermitten.¹⁸



Gambar 4. Determinan mayor kebutuhan dan suplai oksigen miokardial

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan pada pasien-pasien dengan sindrom hiperviskositas yang utama harus didasarkan pada beratnya tanda dan gejala. Terapi SHV dapat dilakukan melalui 4 tahapan : terapi suportif, terapi penggantian plasma (*plasma exchange*), plasmapheresis, dan kemoterapi untuk penyakit hematologi penyerta.¹³

Terapi suportif

Pasien-pasien dengan SHV dapat mengalami dehidrasi walaupun dengan kondisi gagal jantung *high output*. Pada kondisi tersebut resusitasi cairan harus segera diberikan dan menghindari penggunaan diuretik. Gangguan elektrolit juga harus dikoreksi dimana yang paling sering terjadi gangguan pada natrium. Pemberian antibiotik pada pasien dengan SHV diindikasikan pada pasien dengan kecurigaan kuat adanya suatu proses infeksi.^{12,13}

Terapi pengganti plasma (*plasma exchange*)

Ketika pasien dengan sindrom hiperviskositas datang ke unit gawat darurat, salah satu tindakan yang dapat dilakukan untuk mengatasi kegawatan yaitu dengan terapi penggantian plasma. Prosedur ini meliputi phlebotomi 1 atau 2 unit darah dan secara simultan volume yang keluar digantikan dengan *normal saline*. Terapi ini terbukti secara efektif dan beberapa ahli percaya bahwa terapi penggantian plasma lebih efektif bila dibandingkan dengan plasmapheresis dalam menurunkan viskositas serum pada pasien dengan waldenstorm makroglobulinemia. Bagaimanapun juga, penggantian plasma secara agresif dapat menurunkan trombosit, faktor-faktor pembekuan dan albumin.^{12,13}

Terapi penggantian plasma darurat diindikasikan bila pasien terdapat gangguan neurologis berat seperti kejang maupun koma. Pengukuran imunoglobulin sebelum dan sesudah terapi penggantian plasma dapat membantu untuk terapi selanjutnya dalam perawatan di rumah sakit. Molekul IgA dan IgG mempunyai distribusi volume yang lebih tinggi dibandingkan dengan IgM pada WM sehingga terapi penggantian plasma dapat dilakukan lebih agresif pada pasien-pasien dengan kondisi myeloma jenis ini.¹³

Plasmapheresis

Plasmapheresis merupakan terapi definitif dari sindrom hiperviskositas. Sebagai catatan, IgG dan IgA yang berkaitan dengan sindrom hiperviskositas memerlukan terapi plasmapheresis yang lebih lama dan sering dibanding kondisi yang lain. IgM yang ditemukan pada waldenstorm makroglobulinemia paling banyak terdapat di intravaskuler sehingga lebih mudah untuk dibersihkan.^{13,14}

Sebagaimana telah diketahui bahwa paraproteinemia merupakan komponen yang penting dalam menyebabkan hiperviskositas, sehingga jumlah yang berlebihan dari paraprotein dapat dikurangi atau dikoreksi secara efektif dengan metode plasmapheresis. Penurunan konsentrasi paraprotein akan berakibat pula pada penurunan viskositas serum, dan diikuti oleh perbaikan tanda dan gejala klinis dari pasien.¹⁴ Komplikasi mayor dari plasmapheresis yaitu hipokalsemia berhubungan dengan pengikatan citrat dari perangkat plasmapheresis secara otomatis.^{13,14}

IV. Hiperkalsemia

Hiperkalsemia mempresentasikan konsentrasi total kalsium serum lebih dari 10,5 mg/dl. Kelebihan kalsium serum (yaitu hiperkalsemia) terjadi jika pergerakan kalsium menuju sirkulasi mendominasi pengaturan hormonal kalsium dan kemampuan ginjal untuk mengambil kelebihan ion kalsium. Penyebab hiperkalsemia yang umum dan utama adalah peningkatan resorpsi tulang yang disebabkan oleh neoplasma atau hiperparatiroidisme. Hiperkalsemia merupakan komplikasi umum dari kanker dan terjadi sekitar 10% dari 20% orang yang terkena penyakit pada stadium lanjut. Beberapa tumor ganas termasuk karsinoma paru-paru, telah dihubungkan dengan hiperkalsemia. Beberapa tumor merusak tulang, tetapi beberapa yang lain memproduksi agen humoral yang menstimulasi aktifitas osteoklastik, menaikkan resorpsi tulang, atau menghambat pembentukan tulang.¹⁹

Penyebab yang jarang dari hiperkalsemia adalah imobilisasi yang terlalu lama, kenaikan absorpsi (penyerapan) kalsium dalam intestinum, dan penggunaan vitamin D dosis tinggi. Imobilisasi yang terlalu lama menyebabkan pengurangan mineral pada tulang dan pelepasan kalsium ke pembuluh darah. Absorpsi kalsium dalam intestinum bisa dinaikkan dengan vitamin D dosis berlebih atau sebagai akibat kondisi yang dinamakan sindrom alkali susu. Sindrom alkali susu disebabkan karena konsumsi berlebih kalsium (umumnya dalam bentuk susu) dan antasida yang mudah diserap.^{19,20}

Kenaikan palsu kadar kalsium bisa berasal dari pengambilan darah yang terlalu lama akibat pembebanan yang terlalu kencang. Kenaikan kadar protein plasma (hiperalbuminemia, hiperglobulinemia) bisa menaikkan kadar kalsium serum total. Beberapa macam obat bisa menaikkan kadar kalsium. Penggunaan litium untuk mengobati kelainan bipolar menyebabkan hiperkalsemia dan hiperparatiroidisme. Diuretika tiazid menaikkan penyerapan kalsium pada tubulus distalis ginjal. Meskipun diuretika tiazid jarang menyebabkan hiperkalsemia, tetapi bisa membuka peluang hiperkalsemia yang timbul dari penyebab lain seperti penyebab kelainan tulang dan kondisi yang menaikkan resorpsi tulang.^{19,20}

Manifestasi klinis

Tanda dan gejala kelebihan kalsium berasal dari 3 sumber: (1) perubahan pada eksitabilitas neural, (2) perubahan pada fungsi otot jantung dan otot polos, dan (3) ginjal “terbuka” terhadap kalsium dalam kadar tinggi. Eksitabilitas neural turun pada pasien dengan hiperkalsemia. Kemungkinan akan terjadi penurunan kesadaran, stupor, lemah, dan kekakuan otot. Perubahan tingkah laku mulai dari perubahan kecil pada kepribadian sampai psikosis akut.¹⁹

Jantung merespon kenaikan kadar kalsium dalam meningkatkan kontraktilitas dan disritmia ventrikular. Digitalis menanggapi respon ini. Gejala gastrointestinal

mencerminkan penurunan aktivitas otot polos, termasuk sembelit, anorexia, mual, dan muntah. Komplikasi hiperkalsemia yang lain adalah pankreatitis, yang kejadiannya mungkin berhubungan dengan batu dalam saluran pankreas. Kadar kalsium yang tinggi dalam urin merusak kemampuan ginjal untuk memekatkan urin dengan cara mengintervensi aksi ADH. Ini menyebabkan diuresis garam dan air dan rasa haus meningkat. Hiperkalsiuria juga menjadi pemicu awal pertumbuhan batu ginjal. Hiperkalsemia krisis menggambarkan kenaikan akut kadar kalsium serum. Penyakit maligna dan hiperparatiroidisme adalah penyebab utama hiperkalsemia krisis. Pada hiperkalsemia krisis, poliuria, kehausan yang sangat, depleksi volume, demam, perubahan tingkat kesadaran, azotemia (yaitu sampah nitrogen dalam darah), dan kondisi mental yang terganggu menyertai gejala lain dari kelebihan kalsium. Hiperkalsemia simptomatik berhubungan dengan tingginya tingkat kematian, yang sering disebabkan oleh kegagalan jantung.^{19,20}

Pengobatan kelebihan kalsium biasanya ditujukan ke arah dehidrasi dan usaha untuk menaikkan pengeluaran kalsium lewat urin dan mencegah pengeluaran kalsium dan pelepasan kalsium dari tulang. Penggantian cairan diperlukan pada keadaan depleksi volume. Ekskresi natrium disertai dengan ekskresi kalsium. Asam pada diuresis dan natrium klorida bisa digunakan untuk menaikkan eliminasi kalsium lewat urin setelah volume CES dipulihkan. *Loop diuretic* lebih umum digunakan daripada tiazid yang menaikkan reabsorpsi kalsium. Penurunan kadar awal kalsium diikuti oleh tindakan untuk mencegah resorpsi tulang. Obat yang biasanya digunakan untuk mencegah mobilisasi kalsium termasuk bifosfonat, kalsitonin, dan glukokortikoid. Bifosfonat merupakan golongan obat baru yang bekerja terutama dengan cara mencegah aktivitas osteoklastik. Kalsitonin mencegah aktivitas osteoklastik, sehingga mengurangi resorpsi. Glukokortikoid mencegah resorpsi tulang dan digunakan untuk mengobati hiperkalsemia yang berhubungan dengan kanker.^{19,20}

Referensi

1. Majhail NS, Lichtin AE. Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2004; 71(8): 633-37
2. Jain R, Bansal D, Marhwa RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr*. 2013; 80(2):144-148
3. Frankfurt O, Petersen L, Tallman MS. Acute lymphocytic leukemia – clinical features and making the diagnosis. In: A.S. Advani and H.M. Lazarus (eds.). *Adult Acute Lymphocytic Leukemia*, Contemporary Hematology. New York: Springer Science+Business Media; 2011. 9-24. DOI 10.1007/978-1-60761-707-5
4. Irken G, Oren H, Oniz H, Cetingul N, Vergin C, Atabay B, et al. Hiperleukocytosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: complications and treatment outcome. *Turk J Hematol*. 2006; 23: 142-46.
5. Vincent F. Leukostasis, infiltration and pulmonary lysis syndrome are the three patterns of leukemic pulmonary infiltrates. In: É. Azoulay (ed.), *Pulmonary Involvement in Patients with Hematological Malignancies*. 2011. Berlin: Springer. 509-21
6. Blum W, Porcu P. Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33: 350-54
7. Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber MJ. Tumor lysis syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33: 397–407
8. Howard SC, Jones DP, Pui C. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1844-54.
9. Setijorini I, Mulyono B. Perbandingan viskositas antara darah utuh dengan plasma darah. *J. Berkala Kesehatan Klinik*. 2007. Vol III, no.2; 102-108.
10. Harimurti G, Puspitasari F. Hyperviscosity in cyanotic congenital heart disease. *Jurnal Kardiologi Indonesia*. 2010. 31; 41-47.
11. Therapeutic Apheresis in Hyperleukocytosis and Hyperviscosity Syndrome William Blum, M.D., 1 and Pierluigi Porcu, M.D. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 350–354
12. Rampling MW; Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct; 29(5): 459-65.
13. Adams B, Baker R. Myeloproliferative Disorders and the Hyperviscosity Syndrome. *Emerg Med Clin N Am*. 2009. 27; 459–476
14. Preston, F.E. Hyperviscosity and other complications of paraproteinaemia. *J. clin. Pathol*. 2012, 32, Suppl. (Roy. Coll. Path.), 13, 85-89
15. Nwose EU, Richards RS. Whole blood viscosity issues VII: the correlation with leucocytosis and implication on leukapheresis. *North Am J Med Sci*. 2010; 2: 576-579.
16. Gordon D.O, Lowe M.D. Blood viscosity, lipoproteins, and cardiovascular risk. *Circulation*. 1992. 85; 2329-2531.
17. Stuart J, George AJ, Davies AJ, Hurlow RA. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 464-467.
18. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(5): 467-71.
19. Juffrie M. Keseimbangan cairan dan elektrolit. Juffrie M, Soenarto SSY, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani NS, editors. *Buku ajar gastroenterologi –hepatologi jilid 1*. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2010: 21-2
20. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003; 67(9): 1959-1966.

Pengelolaan Cairan pada Gagal Jantung Anak

(Fluid Management in Pediatric Heart Failure)

Anindita Soetadji

Gagal jantung pada anak masih merupakan salah satu penyebab kematian yang penting. Penyebab gagal jantung pada anak secara garis besar dikelompokkan menjadi tiga, yaitu 1) penyakit jantung bawaan, 2) kardiomiopati baik karena penyakit genetik maupun didapat dan 3) disfungsi miokardial pasca tindakan koreksi atau paliatif pada PJB.¹ Prognosis gagal jantung yang berat masih buruk, bahkan di negara yang sudah maju, terutama pada anak dengan penyakit jantung bawaan yang tidak terkoreksi dan pada kardiomiopati. Seiring dengan kemajuan pengetahuan dan teknologi, berbagai upaya pengobatan dan tatalaksana baik farmakologi maupun nonfarmakologi berupa tindakan intervensi dan/atau operatif hingga transplantasi jantung terus menerus dikembangkan.² Di negara sedang berkembang, termasuk Indonesia, selain PJB, terdapatnya penyakit jantung didapat karena komplikasi dari suatu penyakit infeksi atau penyakit lainnya, menambah angka kesakitan dan kematian karena gagal jantung. Tatalaksana yang baik mensyaratkan pemahaman mendasar yang kadang-kadang terlupakan yaitu anatomi, fisiologi dan patofisiologi penyakitnya. Tatalaksana cairan merupakan bagian dari tatalaksana gagal jantung baik dalam kegawatdaruratan maupun dalam tatalaksana rumatan sehari-hari. Makalah ini akan membahas hal-hal sebagai berikut:

1. Pengertian gagal jantung pada anak
2. Penyebab dan patofisiologi gagal jantung pada anak
3. Klasifikasi gagal jantung pada anak

4. Manajemen gagal jantung pada anak

1. Pengertian gagal jantung pada anak

Pengertian klasik gagal jantung yang secara umum diikuti adalah setiap keadaan ketidakmampuan jantung untuk mencurahkan sejumlah darah yang sesuai dengan kebutuhan metabolisme tubuh meliputi oksigen, nutrisi dan pembuangan sisa-sisa metabolisme. Pengertian ini dianggap belum meninjau secara menyeluruh karena memandang dari ketidakmampuan fungsi atau disfungsi ventrikel kiri. Gagal jantung pada anak memiliki penyebab yang sangat bervariasi baik kardial maupun nonkardial menimbulkan rangkaian mekanisme kompensasi untuk menjaga metabolisme tubuh menyerupai normal. Definisi gagal jantung yang dianggap baik dan telah mempertimbangkan aspek kompleksitas penyebab dan rentetan mekanisme kompensasi adalah: "Gagal jantung adalah suatu sindrom yang bersifat klinikal dan patofisiologikal yang berlangsung progresif, disebabkan baik oleh faktor abnormalitas kardiovaskular maupun nonkardiovaskular, yang memberikan gambaran klinis khas berupa edema, distress pernafasan, gagal tumbuh, dan penurunan kemampuan beraktivitas yang disertai dengan perubahan-perubahan pada sirkulasi, neurohormonal dan molekuler".³

2. Penyebab dan patofisiologi Gagal Jantung pada Anak

Penyebab gagal jantung pada anak sangatlah bervariasi, baik dipandang dari usia maupun penyebabnya. Berdasar onsetnya, gagal jantung dapat terjadi pada masa janin, neonatus, bayi, anak, atau baru terjadi di masa remaja. Penyebab pada masing-masing onset tersebut berbeda-beda. Gagal jantung yang terjadi pada awal masa neonatus dapat disebabkan karena penyakit jantung bawaan tertentu atau dapat merupakan komplikasi dari asfiksia atau sepsis neonatal. Penyebab gagal jantung lainnya adalah kardiomiopati dilatatif idiopatik, miokarditis karena infeksi dan reaksi autoimun,⁴ gagal jantung karena

penyakit jantung bawaan yang tidak terkoreksi maupun pasca operasi,⁵ hingga penyakit genetik dan metabolik.¹ Onset gagal jantung dapat menunjukkan kemungkinan penyebabnya. Gagal jantung yang terjadi pada hari pertama setelah lahir, berbeda penyebabnya dari gagal jantung yang terjadi pada usia 1 minggu atau 2 bulan. Demikian juga gagal jantung yang terjadi di usia beberapa bulan berbeda dengan gagal jantung pada remaja. Gagal jantung dapat terjadi pada anak penderita penyakit jantung bawaan (PJB) namun juga dapat menjadi komplikasi dari suatu penyakit infeksi misalnya difteri, demam berdarah dengue, demam tifoid atau infeksi HIV, atau penyakit autoimun misalnya demam rematik akut dan lupus eritematosus sistemik. Gagal jantung dapat juga terjadi sebagai komplikasi pada keadaan anemia kronik yang berat misalnya pada thalasemia, malnutrisi berat, dan penyakit mitokondrial seperti *Duchenne's muscular dystrophy*. Penyebab gagal jantung menurut usia dapat dilihat pada Tabel 3. Gangguan irama baik takiaritmia maupun bradiaritmia juga dapat mengakibatkan gagal jantung, misalnya supraventrikular takikardi baik pada neonatus maupun anak, serta blok atrioventrikular total yang dapat terjadi bawaan maupun sebagai komplikasi penyakit seperti pada difteri.

Tabel 1. Penyebab kardiovaskular gagal jantung pada anak dengan beberapa contoh kelainannya^{3,6}

Penyakit jantung bawaan (malformasi jantung bawaan)
○ Beban volume (<i>volume overload</i>) ▪ Pirau kiri ke kanan - Defek septum ventrikel - Duktus arteiosus paten ▪ Insufisiensi katup atrioventrikular dan semilunar - Regurgitasi aorta pada katup aorta bikomisura - Regurgitasi katup pulmonal pasca operasi koreksi Tetralogi Fallot ○ Beban tekanan (<i>pressure overload</i>) ▪ Obstruksi sisi kiri jantung - Stenosis aorta yang berat - Koarktasio aorta ▪ Obstruksi sisi kanan jantung - Stenosis katup pulmonal yang berat ○ PJB kompleks ▪ Ventrikel tunggal - Sindrom jantung kiri hipoplastik (<i>hypoplastic left hert syndrome/HLHS</i>) - Atrioventrikular septal defek dengan ventrikel tidak balans (<i>unbalanced atrioventricular septal defect</i>) ○ Ventrikel kanan sebagai ventrikel sistemik ▪ L-transposition (<i>"corrected transposition"</i>) of the great arteries

Jantung dengan struktur normal
○ Kardiomiopati primer ▪ Dilatasi ▪ Hipertrofik ▪ Restriktif ○ Sekunder ▪ Aritmogenik: takikardi supraventrikular (SVT), bradikardi (total AV blok), takikardi ventrikular ▪ Iskemik/hipoksia ▪ Toksik ▪ Infiltratif ▪ Infeksius: sepsis, miokarditis (viral atau bakterial) ▪ Penyakit/gangguan metabolik - Hipoglikemia - Hipokalsemia - Asidosis - <i>Thyroid disorders</i> - Hipotermia - <i>Glycogen storage diseases</i> - Carnitine deficiency - <i>Mucopolysaccharidoses</i> - <i>Endomyocardial fibroelastosis</i> ▪ Penyakit neuromuscular - <i>Duchenne's muscular dystrophy</i> - <i>Friedreich's ataxia</i> ▪ Penyakit vaskular - Penyakit Kawasaki - Poliarteritis nodosa - Embolism (kardiak atau pulmoner) - Demam rematik akut ▪ Trauma - Syok kardiogenik - Trauma langsung pada jantung
Pasca operasi jantung
- Disritmia: <i>junctional ectopic tachycardia</i> , supraventrikular takikardi, ventricular fibrilasi, ventricular takikardi, atrial takikardi, blok jantng total - Tamponade jantung - Disfungsi ventrikel kiri - Disfungsi ventrikel kanan

Penyakit jantung bawaan merupakan penyebab tersering gagal jantung pada anak. Seperti telah disebutkan di atas, onset gagal jantung dapat mengarahkan kepada kemungkinan suatu jenis PJB tertentu. Contohnya, stenosis aorta yang berat dapat mengakibatkan gagal jantung segera setelah lahir, sehingga bila kita menjumpai gejala dan tanda gagal jantung yang muncul pada hari pertama kehidupan, PJB itulah yang pertama-tama harus kita pikirkan, bukan suatu defek septum ventrikel, misalnya, sebab defek septum ventrikel pada umumnya tidak mengakibatkan gagal jantung pada hari pertama setelah lahir karena pirau yang terjadi berhubungan dengan penurunan tekanan paru. Gagal jantung yang terjadi segera setelah lahir dengan kecurigaan PJB biru, maka kemungkin terdapat anomali drainase vena pulmonalis total (*total anomalous of pulmonary venous drainage/TAPVD*) yang obstruktif, bukan Tetralogi of Fallot. Seorang anak remaja yang nampak kurus langsing bila datang dengan keluhan batuk-batuk dan penurunan toleransi latihan di sekolah, perlu dipikirkan kemungkinan terdapatnya defek septum atrium.

Patofisiologi

Jantung telah mulai terbentuk dan mulai berfungsi pada usia 3 minggu pada masa embrio, pada usia 10 minggu intrauterin jantung telah lengkap terbentuk.³ Sirkulasi pada masa janin berbeda dengan masa pascanatal. Sirkulasi pada masa janin berjalan secara paralel, sementara pada masa pasca natal sirkulasi jantung berjalan secara seri. Implikasi dari sirkulasi paralel adalah bila terdapat obstruksi pada salah satu ventrikel, ventrikel yang lain dapat mengkompensasi, namun bila sirkulasi berjalan seri pada masa pasca natal, maka obstruksi di salah satu ventrikel atau sisi jantung akan membebani ventrikel yang lain.

Tabel 2. Penyakit jantung bawaan sebagai penyebab gagal jantung dengan onset pada masa neonatus⁷

Onset gagal jantung	Penyebab
Saat lahir	- <i>Hypoplastic left heart syndrome</i> (HLHS) - Lesi dengan volume overload: • Insufisiensi katup trikuspid atau pulmoner yang berat • Fistula arteriovenosa sistemik yang besar.
Minggu pertama	- <i>Transposition of the great arteries</i> (TGA) - <i>Patent ductus arteriosus</i> (PDA) pada bayi preterm yang kecil - HLHS - Anomali drainase vena pulmonalis total (<i>total anomalous pulmonary vein ous drainage=TAPVD</i>), khususnya yang dengan obstruksi vena pulmonalis atau foramen ovale yang restriktif - Fistula arteriovenosa sistemik - Stenosis aorta (obstruksi sisi kiri jantung mengakibatkan edema paru dan curah jantung yang menurun) - Stenosis pulmonal kritikal (obstruksi sisi kanan jantung mengakibatkan edema p ada ekstremitas dan curah jantung menurun)
1 – 4 minggu	- Koarktasio aorta dengan anomali lain yang menyertainya - Stenosis aorta kritikal - Pirau kiri ke kanan yang besar (DSV, DAP) pada bayi preterm - PJB lainnya yang telah disebutkan sebelumnya dapat menimbulkan gagal jantung ada usia ini
4-6 minggu	- <i>Endocardial cushion defect</i> (ECD) = complete atrioventricular septal defect
6 – 4 minggu	- DSV besar - DAP besar - ALCAPA (<i>anomalous left coronary artery from pulmonary artery</i>) → mengakibatkan iskemia karena a koronaria mendapat darah dengan saturasi rendah dari a pulmonalis)

Singkatan: ECD= Endocardial cushion defect, HLHS=hypoplastic left heart syndrome, TAPVR= total anomalous pulmonary veins drainage, DAP=duktus arteriosus paten, DSV=defek septum ventrikel, ALCAPA= anomalous left coronary artery from pulmonary artery), TGA= transposistion of the great arteries.
Sumber: Park MK, Pediatric cardiology for practitioners. 2008. (dengan tambahan keterangan oleh penulis untuk memudahkan pemahaman)

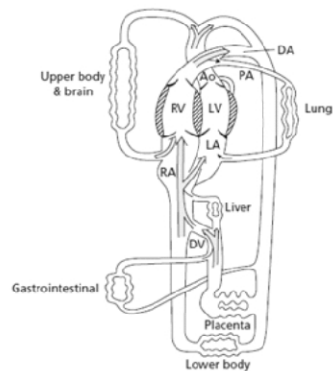
Miokardium juga terus mengalami perkembangan dan peningkatan jumlah miosit. Miosit pada janin dan neonatus berukuran kecil dan memiliki miofibril dan mitokondria yang lebih sedikit sehingga bersifat kurang lentur dengan kemampuan kontraktilitas yang sangat kurang. Dengan demikian neonatus meningkatkan curah jantung dengan cara meningkatkan frekuensi denyut jantung, bukan melalui peningkatan kontraktilitasnya seperti pada anak yang lebih besar atau dewasa. Miokardium terus berkembang menjadi matur hingga usia 6 bulan, selanjutnya struktur miokardium telah menyerupai jantung dewasa.

Mekanisme kompensasi pada gagal jantung merupakan proses patofisiologi yang kompleks untuk dapat mempertahankan curah jantung yang dapat memenuhi metabolisme tubuh. Curah jantung (*cardiac output=CO*) ditentukan oleh isi sekuncup (*stroke volume=SV*) dan frekuensi jantung (*heart rate=HR*).

$$CO = SV \times HR$$

Isi sekuncup ditentukan oleh *preload*, *afterload* dan kontraktilitas miokardium.

A. Sirkulasi pra-natal (janin)



B. Sirkulasi pasca-natal



Gambar 1. A. Sirkulasi pra natal (janin) B. Sirkulasi pasca natal

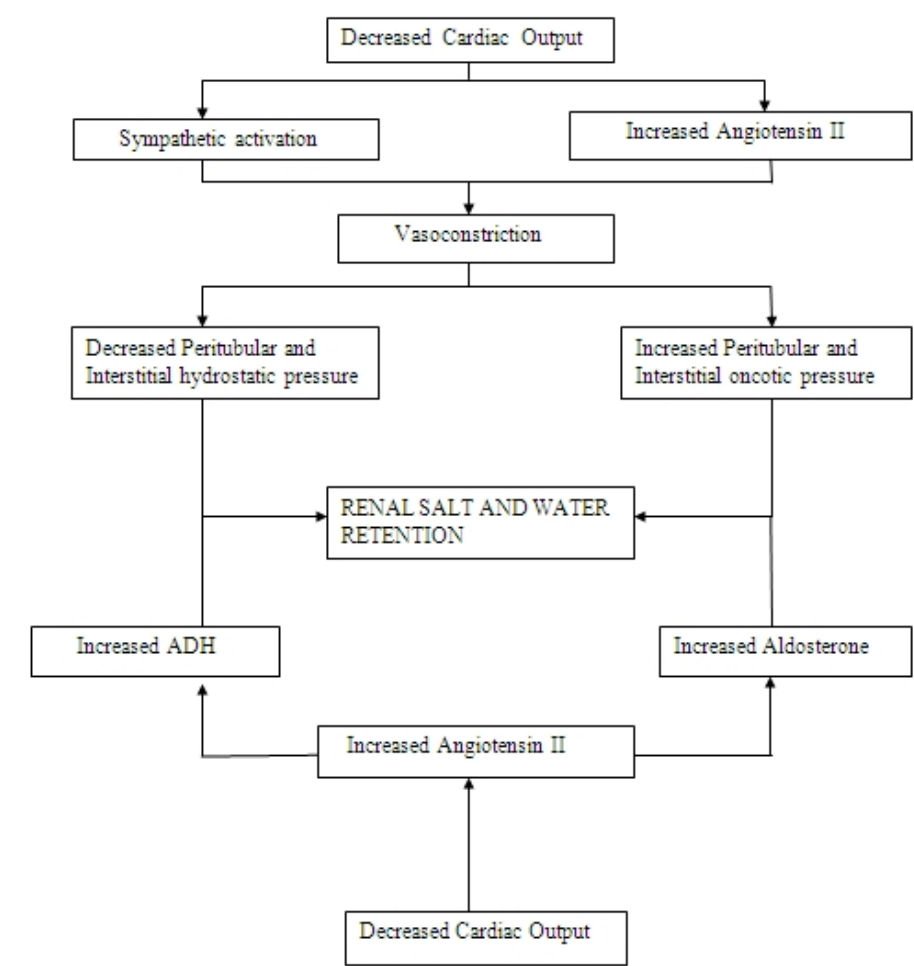
Sumber: Rudolph A. Congenital disease of the heart, clinical-physiological considerations. 3th ed. Wiley-Blackwell. USA. 2009.⁸

Fungsi sirkulasi tidak hanya ditentukan oleh fungsi jantung, tetapi juga vaskular. Fungsi vaskular secara umum dinilai dari kemampuannya mempertahankan tekanan darah baik sistemik maupun pulmoner. Fungsi jantung ditentukan oleh struktur jantung, irama dan fungsi kontraktil otot jantung. Curah jantung merupakan indikator dari fungsi jantung. Curah jantung sangat tergantung pada koordinasi antara frekuensi jantung, konduksi dan waktu pengisian diastolik. Neonatus belum memiliki kemampuan meningkatkan isi sekuncup karena miokardium yang belum sempurna, sehingga ia mempertahankan curah jantungnya dengan meningkatkan frekuensi jantung. Dengan demikian, secara umum faktor-faktor yang dapat mencetuskan gagal jantung dapat dibagi menjadi menjadi lima kelompok, yaitu 1) menurunnya fungsi kontraktilitas otot, 2) beban volume, 3) beban tekanan, 4) disfungsi diastolik, 5) perubahan vaskulatur sistemik dan pulmoner.⁷

Mekanisme kompensasi jantung dapat terjadi akut dan kronik. Kompensasi akut meliputi peningkatan frekuensi jantung yang terjadi akibat peningkatan aktivitas simpatis dan katekolamin dalam darah. Isi sekuncup dipertahankan melalui retensi air dan garam sehingga *preload* meningkat. Perubahan tersebut berpengaruh terhadap endotel vaskular, bersama katekolamin yang meningkat dalam darah akan meningkatkan *afterload* untuk mempertahankan tekanan perfusi ke organ-organ tubuh.⁷ Mekanisme kompensasi kronik mengakibatkan terjadinya hipertrofi miokardium namun tidak diikuti dengan peningkatan vaskularisasinya sehingga dalam jangka panjang akan menyebabkan iskemia subendokardial, penurunan fungsi kontraktil dan terjadi jaringan parut. Curah jantung yang menurun mengakibatkan rangkaian respons dari ginjal untuk mempertahankan curah jantung. (Gambar 2)⁶

Sistem neurohumoral berperan dalam patofisiologi gagal jantung, bertujuan untuk mempertahankan rerata tekanan pengisian vaskular, yang ditentukan oleh tonus vaskular dan volume intravaskular. Sistem neurohumoral tersebut di antaranya adalah arginin vasopressin, endothelin, peptide-peptida natriuretik dan hormon-hormon endotel di

antaranya NO, prostasiklin, prostaglandin E1, bradikinin dan TNF- α .⁷



Gambar 2. Patofisiologi retensi garam dan cairan pada anak dengan gagal jantung⁶

3. Klasifikasi gagal jantung

Klasifikasi gagal jantung yang terkenal menurut *New York Heart Association (NYHA)* dipergunakan pada dewasa, tidak tepat diterapkan pada anak. Bayi dan anak kebutuhan metabolismenya didominasi oleh proses pertumbuhan, berbeda dengan dewasa yang aktivitas sehari-harinya mendominasi kebutuhan metabolisme. Contoh, menyusui merupakan aktivitas sehari-hari bagi bayi, namun saat itu terjadi proses pertumbuhan dan perkembangan otak yang pesat yang sangat membutuhkan energi. Gagal jantung pada anak diklasifikasikan menurut Kriteria Gagal Jantung menurut Ross yang pada awalnya dibuat untuk bayi namun kemudian telah dikembangkan untuk anak yang lebih besar. Kriteria Ross yang telah dimodifikasi untuk anak memiliki spektrum klasifikasi menyerupai klasifikasi NYHA yang membagi gagal jantung menjadi empat kategori, namun mengakomodasi terdapatnya kesulitan makan, masalah pertumbuhan serta gejala yang muncul saat beraktivitas pada anak yang lebih besar. Kriteria tersebut praktis diterapkan dalam praktek klinik sehari-hari untuk menentukan derajat berat gagal jantung pada anak (Tabel 3).

Tabel 3. Modified Ross Heart Failure Classification for Children⁹

Class I	Asymptomatic
Class II	Mild tachypnea or diaphoresis with feeding in infants Dyspnea on exertion in older children
Class III	Marked tachypnea or diaphoresis with feeding in infants Marked dyspnea on exertion Prolonged feeding times with growth failure
Class IV	Symptoms such as tachypnea, retractions, grunting, or diaphoresis at rest

Selain kriteria Ross tersebut di atas, terdapat beberapa jenis klasifikasi gagal jantung pada anak menggunakan sistem skoring, diantaranya *Pediatric Clinical Heart failure Score* yang merupakan modifikasi kriteria Ross dan Reithmann, *Ross scoring system of heart failure in infants* (Tabel 4), serta *New York University Pediatric Heart Failure Index*.¹⁰

Tabel 4. Ross scoring system of heart failure in infants¹⁰

	0 points	1 point	2 points
Volume per feed (oz)	>3.5	2.5 -3.5	< 2.5
Time per feed (min)	< 40 min	> 40 min	
Respiratory rate	< 50/min	50-60/min	>60/min
Respiratory pattern	Normal	Abnormal	
Peripheral perfusion	Normal	Decreased	
S ₃ or diastolic rumble	Absent	Present	
Liver edge from costal margin	< 2 cm	2-3 cm	> 3 cm
Totals:			
No CHF	: 0 – 2 points		
Mild CHF	: 3 – 6 points		
Moderate CHF	: 7 – 9 points		
Severe CHF	: 10 – 12 points		

4. Tatalaksana Gagal Jantung Pada Anak

Tatalaksana gagal jantung pada anak sangat tergantung kepada penyebab dan usia anak. Secara umum tujuan tatalaksana gagal jantung adalah memperbaiki penyebab, meminimalkan morbiditas dan mortalitas, meningkatkan status fungsional dan kualitas hidup.¹⁰ Tatalaksana gagal jantung dapat berupa medikal dan surgical, bervariasi tergantung pada penyakit penyebabnya dan dilakukan simultan dengan faktor yang mungkin mencetuskan gagal jantungnya. Rekomendasi terapi gagal janatung menurut *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* berdasar penyebab, dapat dilihat pada Tabel 5.

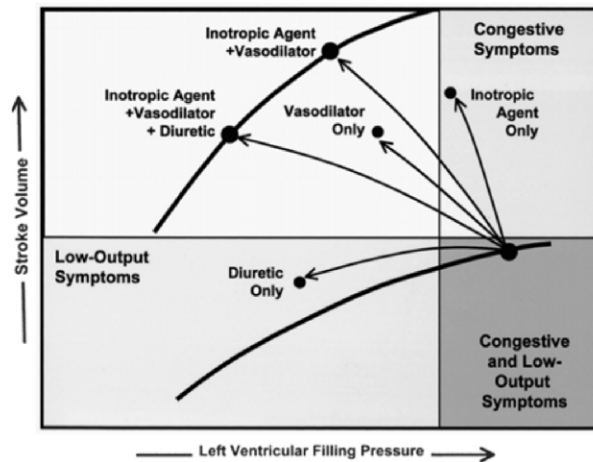
Tabel 5. *Therapeutic Recommendations from the ISHLT Guidelines for Management of Heart Failure in Children With Level of Evidence B.*

Category	Recommendation
No Structural Disease	<i>Digoxin Should be employed for patients with ventricular dysfunction and symptoms of HF, for the purpose of relieving symptoms.</i> <i>For the treatment of moderate or severe degrees of left ventricular dysfunction with or without symptoms, ACE inhibitors should be routinely employed unless there is a specific contraindications.</i> <i>Given the limited information available concerning the efficacy and safety of β-blockers in infants and children with HF, no recommendation is made concerning the use of this therapy for patients with left ventricular dysfunction. If a decision is made to initiate β- blocker therapy, consultation, or co management with a heart failure or heart transplantation referral center may be desirable.</i>
Left Ventricular diastolic dysfunction	<i>Patients with diastolic dysfunction that in refractory to optimal medical or surgical management should be evaluated for heart transplantation as they are at high risk of developing secondary pulmonary hypertension and of sudden death.</i>
Systemic right ventricle	<i>Patients with a right ventricle in the systemic position are at risk of developing systemic ventricular dysfunction and should undergo periodic evaluation of ventricular function.</i>
Acute heart failure	<i>Institution of mechanical cardiac support should be considered in patients with or without structural congenital heart disease, who have acute decompensation of end –stage heart failure, primarily as a bridge to cardiac transplantation.</i> <i>Institution of mechanical cardiac support may be considered in patients who have experienced cardiac arrest, hypoxia with pulmonary hypertension, or severe ventricular dysfunction with low cardiac output after surgery for congenital heart disease,including “rescue” of patients who fail to wean from cardiopulmonary bypass or who have myocarditis.</i>

Sumber: Rosenthal dkk. ¹²

Tatalaksana medikal dan pengaturan cairan pada gagal jantung anak

Farmakoterapi yang sering digunakan dalam penatalaksanaan gagal jantung pada anak adalah obat-obat diuretik, vasodilator, inotropik, inotrop-vasodilator dan obat antiaritmia. Obat antiaritmia dipergunakan dalam keadaan dimana problem disritmia merupakan penyebab atau berperan dalam terjadi gagal jantung. Manfaat farmakologik masing-masing obat atau kombinasinya terhadap fungsi jantung dapat dilihat pada gambar 2.¹²



Gambar 2. Efek obat-obat gagal jantung terhadap fungsi . A. Normal B. Gagal jantung

Diuretik

Agar dapat memanfaatkan terapi diuretik secara efektif, hendaknya diingat kembali tentang anatomi dan fisiologi ginjal pada anak, adaptasi ginjal pada gagal jantung, jenis-jenis diuretik, mekanisme kerjanya serta konsep resistensi diuretik. Penurunan aliran darah ke ginjal akibat gagal jantung direspon oleh ginjal dengan melakukan 1) vasodilatasi arterioler aferen oleh *atrial natriuretic peptide*, prostaglandin dan *nitric oxide*; 2) vasokonstriksi arterioler eferen melalui peran mediator: vasopressin, endotelin, aktivasi rennin-angiotensin dan system saraf simpatis.

Diuretik yang sering digunakan pada gagal jantung anak adalah furosemid. Furosemid termasuk dalam loop diuretic, merupakan inhibitor reversibel terhadap ko-transporter sodium-potassium-klorida ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ *cotransporter inhibitor*), yang bekerja dengan cara menghambat sistem ko-transporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ pada *loop of Henle* dan meningkatkan ekskresi sodium, potassium, klorida, hidrogen dan air. Diuretik lainnya yang masuk dalam golongan *loop diuretic* adalah bumetanide, ethacrynic acid dan torsemide. Furosemid dapat diberikan secara bolus intravena dengan puncak kerjanya 1 – 2 jam, atau secara infus kontinyu. Waktu paruh furosemid memanjang pada keadaan gagal ginjal. Respons individual seyogyanya diperhatikan dalam pemberian obat ini. Bila terdapat resistensi terhadap furosemid dapat diberikan ethacrynic acid dan bumetanide. *Loop diuretic* (kecuali ethacrynic acid) kontraindikasi diberikan pada pasien yang alergi terhadap sulfonilurea/sulfonamide, di samping itu pada pasien yang mendapat terapi warfarin, pemberian loop diuretic dapat melepaskan warfarin dari protein pengikatnya sehingga akan meningkatkan aktivitasnya. *Loop diuretic* juga dapat meningkatkan kadar propranolol dalam plasma. Aktivitas furosemid menurun bila diberikan bersama dengan probenecid atau obat antiinflamasi nonsteroid. Efek samping yang sering terjadi adalah gangguan elektrolit karena hilang dalam urin (hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipokalsemia, hiperglikemia, hiperparatiroid sekunder dan melepaskan ikatan bilirubin dari protein pengikatnya. Efek samping penting lainnya adalah ototoksisitas yang bila berat dapat ireversibel, aritmia/supraventrikular takikardi, demam, sakit kepala, kelelahan, mialgia, *mental confusion*, kram otot, muntah, gangguan gastrointestinal, pankreatitis, hiperurisemi, dan sebagainya.

ACE inhibitor

ACE inhibitor (captopril, enalapril) yang berperan dalam rangkaian sistem renin angiotensin aldosteron, juga sering digunakan pada anak.

Obat-obat inotropik

Yang termasuk dalam obat-obat inotropik adalah golongan katekolamin (isoproterenol, dopamine, dobutamin, epinefrin, norepinefrin), golongan fosfodiesterase inhibitor (milrinon). Obat inotropik yang sering digunakan dalam kegawatdaruratan kardiovaskular pada anak dapat dilihat pada Tabel 6.

Digoksin

Digoksin merupakan kardiak glikosid semisintetik yang dibuat dari daun tanaman Digitalis lanata. Digoksin bekerja dengan cara meningkatkan pemendekan sarkomer tanpa mengubah tekanan serat otot jantung sehingga obat ini termasuk dalam golongan inotropik. Manfaat digoksin yang lain selain efek intropiknya adalah pengaruhnya ada sistem konduksi jantung sehingga dapat memperlambat frekuensi jantung. Sampai saat ini digoksin merupakan satu-satunya obat inotropik yang dapat diberikan peroral dan dapat diabsoprsi dengan baik. Pada neonatus, puncak kadarnya dalam serum akan tercapai dalam 30 – 90 menit setelah pemberian peroral. Jarak antara level terapeutik dan toksiknya sangat sempit. Pemberian pada neonatus preterm harus sangat hati-hati. Gambaran klinis toksisitas meliputi: gastrointestinal (mual, muntah); neurologik (gangguan visual) dan kardiak (aritmia). Toksisitas meningkat bila terdapat hipokalemia. Hipomagnesemia meningkatkan sensitivitas terhadap digoksin. Dosis digoksin peroral dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 6. Obat inotropik yang sering digunakan dalam tatalaksana kegawatan kardiovaskular pada anak¹³

Obat	Dosis (mcg/kg/menit)		
Dopamin	2-5	5-10	> 15
- Reseptor	DA ₁ , DA ₂	Beta ₁	Alfa ₁
- Major effects	Renal, coronary, mesenteric vasodilatation	↑ CI	↑ SVR, ↑ PVR
- Indications	Low urine output (e.g. after CPB)	Low cardiac output	Low BP with low SVR (e.g. septic shock) Preterm infant
- Major complications	Arrhythmia Extravasation and tissue necrosis		
Dobutamin	0.5-2.5	5	7.5 – 10
- Reseptor	beta	Beta	Beta
- Major effects	↑ CI ↓ PCWP ↑ BP	↑ SVI, ↑ CI, ↓ PCWP, → HR, → PVR, ↓ → SVR	↑ SVI, ↑ CI, ↑ BP, ↑ → HR → PVR, ↓ → SVR
- Indications	Severe mitral regurgitation LV diastolic dysfunction (dilated cardiomyopathy)		
- Major complications	Arrhythmias		
Phosphodiesterase inhibitor			
Milrinon			
- Loading dose	20 – 50 mcg/kg		
- Infusion	0.2 – 1 mcg/kg/min		
- Major effects	Increase cardiac index (CI) Increase heart rate (following cardiac surgery) Decrease pulmonary vascular resistance Decrease systemic vascular resistance		
- Indications	Postoperative cardiac surgery Dilated cardiomyopathy Nonhyperdynamic septic shock		
- Major complication	Hypotension with loading dose Possible thrombocytopenia Rare arrhythmia		

Tabel 6. Oral Digoxin * Total digitalizing (loading) dose and maintenance doses in children with normal renal function

Age	Total digitalizing (loading) dose (=TDD) (mcg/kg)**	Maintenance dose (=MD) (mcg/kg/day) +q 12 h
Premature	20 – 30	5 – 7.5
Term	25 - 35	6 – 10
1 m – 2 y	35 - 60	10 – 15
2 – 5 y	30 – 40	7.5 – 10
5 – 10 y	20 - 35	5 – 10
> 10 y	10 - 15	2,5 – 5 ***

Keterangan: MD, maintenance dose; TDD, total digitalizing (loading) dose. *IV dose are 80% of the oral doses.**Give half of the TDD, then divide the remainder into two doses amd administer q 8 hours. Obtain an electrocardiograph before each digitalizing dose.*** Teenagers may receive maintenance digxin as a once daily dose.

Vasodilator

Pertimbangan pemberian vasodilator adalah berdasar pada pengertian fisiologis bahwa beban kerja yang harus ditanggung otot jantung adalah sesuai dengan tekanan yang harus dilawan dikalikan volume.

$$\text{Work} = \Delta P \times V$$

Mengurangi tekanan yang harus dilawan oleh jantung akan mengurangi beban kerjanya. Obat-obatan yang termasuk dalam golongan vasodilator adalah nitroprusid, nitrogliserin, enalapril, nesiritide, prostacyclin, prostaglandin E1, nitric oxide.

Pengaturan cairan pada gagal jantung

Pengaturan cairan pada gagal jantung seringkali diartikan secara sempit dengan restriksi atau pembatasan asupan cairan. Tujuan pengaturan cairan pada gagal jantung adalah mempertahankan rerata tekanan pengisian sirkulasi (*mean circulatory filling pressure*) sehingga substrat utama untuk metabolisme yaitu oksigen dan glukosa berhasil

dihantarkan kepada sel di jaringan, jaringan dapat melakukan uptake dan memanfaatkan substrat penting tersebut untuk membentuk energi yang akan dipakai untuk berbagai proses metabolisme dalam tubuh di antaranya pertumbuhan dan perkembangan. Tekanan tersebut ditentukan oleh volume intravaskular dan tonus vaskular.⁷

Penurunan curah jantung akibat gagal jantung akan menimbulkan rangkaian respon dalam tubuh yaitu, retensi natrium dan cairan sehingga *preload* meningkat, melalui mekanisme dikeluarkannya hormon antidiuretik, perangsangan sistem renin angiotensin aldosteron, perangsangan sistem saraf simpatis dan dikeluarkannya katekolamin, sehingga volume intravaskular dan tonus vaskular meningkat terjadi peningkatan tekanan darah atau *afterload*.¹⁴ Otot jantung mengalami dilatasi melalui mekanisme Frank Starling sehingga isi sekuncup meningkat. Dengan demikian dapat dipahami, pemberian cairan yang berlebih akan semakin menambah tekanan hidrostatik intravaskular dan memberatkan fungsi jantung, dan menambah edema. Seberapa banyak cairan yang harus diberikan tidak terdapat patokan yang kaku, pada prinsipnya adalah menjaga tekanan pengisian ventrikel untuk tetap dapat memenuhi curah jantung. Tidak seperti pada dewasa, pada gagal jantung anak, pembatasan asupan garam (natrium) dan cairan yang sangat ketat tidak dianjurkan, karena natrium dan cairan diperlukan pada metabolisme tubuh anak. Kecukupan zat gizi tetap menjadi perhatian karena sangat diperlukan untuk pertumbuhan anak. Pada bayi yang masih menyusui, membatasi asupan susu mengakibatkan kurangnya asupan kalori dan protein. Pemberian diuretik menggantikan cara pembatasan cairan tersebut. Neonatus preterm dengan PDA yang mengalami gagal jantung memerlukan pembatasan cairan sebesar 120 ml/kg/hari. Pada anak yang lebih besar, dapat dilakukan pembatasan garam sebesar < 0,5 g/hari dan menghindari makanan kecil yang asin (kerupuk, “chips”, dsb).

Gagal jantung yang tidak teratasi dengan baik dapat mengakibatkan terjadinya syok kardiogenik. Gagal jantung sebagai penyebab syok harus dibedakan dengan penyebab lainnya. Dalam situasi dimana seorang anak datang dengan syok yang tidak diketahui

dengan jelas penyebabnya, hendaknya dicari tanda-tanda terdapatnya gejala dan tanda gagal jantung, hepatomegali dan bendungan pada vena leher. Salah satu cara untuk mengetahui apakah pemberian volume cairan yang bertujuan untuk meningkatkan tekanan intravaskular itu memberikan manfaat atau justru memperburuk keadaan karena gagal jantung adalah dengan menekan kuadran kanan atas abdomen sambil memperhatikan tekanan atrium kanan (dipantau melalui kanul tekanan vena sentral/CVP) dan tekanan darah. Manuver ini akan meningkatkan venous return sesaat dengan demikian tekanan atrium kanan juga akan meningkat. Bila kenaikan tekanan atrium kanan tersebut tidak disertai dengan peningkatan tekanan darah atau penurunan denyut jantung dan/atau bahkan membuat kondisi pasien semakin memburuk, artinya cairan sudah tidak bisa diberikan lebih banyak lagi. Sebagai contoh, pada anak pasca operasi jantung terbuka dengan problem gagal jantung pasca operasi, tekanan atrium kanan yang telah menunjukkan tekanan 15 cmH₂O atau lebih namun tidak terjadi perbaikan pada tekanan darah (tetap hipotensi) atau penurunan frekuensi denyut jantung (tetap takikardi), maka kemungkinan terjadi kegagalan fungsi miokard atau terdapat obstruksi pada jalan keluar ventrikel kanan, akan mengakibatkan *low cardiac output syndrome (LCOS)*. Pada keadaan tekanan atrium kanan yang sudah sangat tinggi tersebut, rendahnya curah jantung harus ditatalaksana dengan cara lain, bukan lagi dengan pemberian bolus cairan. Pada pasien rawat jalan, misalnya pasien PJB tanpa gagal jantung atau pasien lainnya dengan gagal jantung Ross 2 sampai Ross 3, pembatasan cairan tidak dilakukan dengan ketat karena akan sulit sekali pemantauannya dan akan membuat anak atau keluarga frustrasi serta dapat terjadi kekurangan zat gizi. Obat-obatan dengan kombinasi optimal dapat memperbaiki fungsi jantung, seperti telah diuraikan di atas. Pada penyakit jantung bawaan yang dapat dikoreksi, intervensi untuk upaya paliatif ataupun koreksi menjadi pilihan utama.

Daftar Pustaka

1. Kay D, Colan SD, Graham TP. Congestive heart failure in pediatric patients. Results of expert meetings: Conducting pediatric cardiovascular trials. *American Heart Journal*. 2001;923-928.
2. Westaby S, Franklin O, Burch M. New developments in the treatment of cardiac failure. Recent advances. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 276-277.
3. Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail* 2009;2;63-70
4. Report of a WHO expert consultation. WHO technical report series 923. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. WHO. Geneva, 2004.
5. Bolger AP, Coats AJ, Gtzoulis MA. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *European heart journal* 2003;24: 970-976
6. Epstein D, Wetzel RC. Cardiovascular physiology and shock. In: Nichols DG, Ungerleider, Spevak PJ, Greeley WJ, Cameron DE, Lappe DG, Wetzel RC. *Critical heart disease in infants and children*. 2nd ed. Mosby. USA. 17-72.
7. Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners*. 5th ed. Mosby 2008.
8. Rudolph A. *Congenital disease of the heart, clinical-physiological considerations*. 3th ed. Wiley-Blackwell. USA. 2009.
9. Altman CA, Kung G. Clinical recognition of congestive heart failure in children. In: Anthony CC, Towbin JA. *Heart failure in children and young adults. From molecular mechanisms to medical and surgical strategies*. Saunders Elsevier. Philadelphia. 2006.p. 201-10.
10. Hsu DT, Pearson GD. Advance in heart failure. Heart failure in children part II. *Circ heart fail*. 2009;2:490-498.

11. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, Dubin A. International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:1313-1333.
12. Cohn JN, Franciosa JS. Vasodilator therapy of cardiac failure [first of two parts]. *N Engl J Med*. 1977.;97:27-31
13. Tabbut S, Helfaer MA, Nichols DG. Pharmacology of cardiovascular drugs. In: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, Greely WJ, Cameron DE, Lappe DG, Wetzel RC Mosby Elsevier. Philadelphia. 2006.p.173-204.
14. Fivush BA, Neu AM, Oarekh R, Maxwell LG, Racusen LC, White JR, Nichols DG. Renal function and heart disease. In: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, Greely WJ, Cameron DE, Lappe DG, Wetzel RC Mosby Elsevier. Philadelphia. 2006.p.113-30.

Pengelolaan Cairan Pada Keadaan

Tekanan Intrakranial Meningkat

Alifiani Hikmah Putranti

Peningkatan tekanan intrakranial merupakan kegawatdaruratan neurologis yang dapat terjadi karena berbagai macam kelainan neurologis seperti trauma kepala, perdarahan intrakranial, infeksi susunan syaraf pusat, tumor dan gangguan sirkulasi cairan serebrospinal. Peningkatan tekanan intrakranial yang tidak dapat diatasi dengan baik dapat menimbulkan kerusakan sel-sel saraf di otak dan bahkan dapat menimbulkan kematian.¹ Penyebab kelainan otak antara lain karena adanya gangguan oksigenasi di otak yang menyebabkan terjadinya iskemia dan gangguan pada batang otak karena terjadi herniasi.

Tekanan intrakranial merupakan jumlah tekanan dari jaringan otak (80%), darah (10%) dan cairan serebrospinal (10%). Menurut Monroe-Kellie jika salah satu tekanannya meningkat maka akan terjadi pengurangan tekanan pada komponen yang lain. Jika mekanisme kompensasi gagal maka akan terjadi kenaikan tekanan intrakranial, penyebab terjadinya kenaikan tekanan intrakranial meningkat dapat dilihat pada tabel 1.²

Tabel 1. Penyebab kenaikan tekanan intrakranial²

-
- | | |
|-----|---|
| 1. | Peningkatan volume jaringan otak |
| a. | Intracranial Space Occupying Lesion |
| - | Tumor otak, abses otak, hematoma intrakranial, malformasi pembuluh darah intrakranial |
| b. | Edema otak |
| i. | <i>Ensefalitis, meningitis, Hypoxic Ischemia encephalopathy, Traumatic Brain Injury, Hepatic encephalopathy, Reye syndrome, Stroke.</i> |
| ii. | Klasifikasi edema otak |
| 1. | Edema sitotoksik : biasanya disebabkan karena Hipoksia, Iskemia, Infeksi. |
| 2. | Edema Vasogenik : akibat peningkatan tekanan kapiler , peningkatan tekanan transmural, timbunan cairan akibat ekstrasvasi di ruang interstitial. |
| 3. | Edema interstitial : terjadi akibat infiltrasi cairan serebrospinal ke jaringan periventricular akibat tekanan yang tinggi di dalam sistem ventrikel. |
| 2. | Peningkatan jumlah cairan serebrospinal |
| a. | Hidrosefalus |
| b. | Papilloma Plexus Khoroid |
| 3. | Peningkatan volume darah |
| - | Malformasi jaringan vaskular, meningitis, ensefalitis. |
-

Cerebral Perfusion Pressure (CPP) merupakan faktor yang mempengaruhi aliran darah ke otak dan oksigenasi jaringan otak. CPP merupakan hasil perhitungan antara selisih dari *Mean Systemic Arterial Pressure (MAP)* dikurangi dengan *Intra Cranial Pressure (ICP)*, kalau tekanan darah sistemik menurun atau tekanan intrakranial meningkat atau adanya kombinasi keduanya maka aliran darah ke otak akan menurun sehingga oksigenasi otak akan terganggu. MAP adalah 1/3 tekanan sistolik + 2/3 tekanan diastolik. Nilai normal CPP antara 50 sampai 150 mmHG. Jika CPP berada dalam kondisi normal sistem autoregulasi otak dalam mempertahankan aliran darah dan oksigen ke otak akan tetap stabil.³

Manifestasi klinis peningkatan tekanan intrakranial adalah nyeri kepala, muntah, diplopia dan strabismus, serta perubahan kepribadian. Pada bayi dimana ubun-ubun besarnya belum menutup maka akan terlihat ubun-ubun besar membonjol dan pembesaran lingkaran kepala, dan kejang. Pada keadaan lanjut dapat ditemukan Trias Cushing (bradikardi, hipertensi dan nafas irregular).⁴

Pengelolaan peningkatan tekanan intrakranial bertujuan untuk mempertahankan perfusi dan oksigenasi otak agar tetap berlangsung dengan baik, dengan cara menurunkan tekanan intrakranial, yang dipertahankan pada tekanan 20–25 mmHg, mempertahankan CPP lebih dari 60 mmHg, mempertahankan tekanan arterial sistemik adekuat dan menghindari keadaan yang dapat meningkatkan tekanan intrakranial. Metode yang digunakan untuk menurunkan tekanan intrakranial meliputi posisi yang tepat, pengaturan suhu, hiperventilasi, pemberian terapi cairan terutama cairan yang bersifat osmotik, dan mempertahankan keseimbangan elektrolit, serta tindakan operatif dengan pemasangan *ventriculo-peritoneal (VP) shunt* untuk memperlancar aliran cairan serebrospinal.³

Tujuan pengelolaan cairan pada keadaan tekanan intrakranial yang meningkat adalah mempertahankan volume intravaskular, *cardiac output*, tekanan darah, dan distribusi oksigen ke jaringan otak membaik. Jika pemberian cairan kurang tepat maka dapat menimbulkan syok karena kekurangan cairan atau edema paru karena kelebihan cairan. Gangguan keseimbangan cairan dapat terjadi akibat kelainan di otak, akibat pemberian cairan yang tidak tepat, atau karena adanya kelainan sistemik. Gangguan elektrolit juga dapat menimbulkan kejang yang akan mengganggu oksigenasi ke otak. Penelitian pada binatang coba menunjukkan otak akan mengkerut sebagai respon terhadap pemberian cairan yang hipertonik, dan sel otak akan membengkak akibat pemberian cairan yang hipotonik. Secara umum cairan hipertonik menurunkan volume intraseluler otak dan cairan interstisial sehingga menurunkan tekanan intrakranial.⁵

Pengelolaan cairan pada kasus edema otak mengalami kemajuan yang pesat pada akhir-akhir ini. Sekitar tahun 1975 pemberian cairan dan elektrolit terutama NaCl sangat

dibatasi untuk menurunkan edema otak. Manitol dan diuretik banyak digunakan untuk menurunkan tekanan intrakranial, namun apabila pemantauannya tidak ketat dapat menyebabkan dehidrasi bahkan syok.⁶ Tujuan pengelolaan cairan adalah untuk mempertahankan euvolemia, normoglikemia dan mencegah terjadinya hiponatremia. Anak-anak dengan peningkatan tekanan intrakranial sebaiknya mendapatkan cairan rumatan sesuai kebutuhan sehari-hari. Jika mengalami kekurangan cairan, hipotensi atau diuresis berkurang dapat diberikan cairan resusitasi.² Pemilihan cairan rumatan pada keadaan peningkatan tekanan intrakranial adalah cairan yang hipertonik atau isotonik seperti ringer lactate, 0.9 saline, 5% dekstrosa dalam 0.9 saline. Pemberian cairan rumatan mengandung kadar natrium dan kalium sesuai kebutuhan sehari-hari. Pemberian cairan yang hipotonik harus dihindari.

Ada beberapa pendapat mengenai pemberian cairan pada trauma kepala. Pendapat pertama mengatakan bahwa perlu pembatasan cairan pada penderita trauma kepala, menjadi kurang lebih 2/3 kebutuhan cairan rumatan tetapi tetap dijaga bahwa urine output > 1ml/kg/jam. Dalam 24–72 jam pertama diberikan saline isotonik dan KCl, serta hindari cairan hipotonik. Kadar glukosa, elektrolit dan osmolaritas serum dipantau tiap 6 jam untuk mempertahankan kadar glukosa di 80–120 mg/dL, jika perlu dapat diberikan cairan glukosa dengan *glucose infusion rate* (GIR) 4 mg/kg/min.⁷ Pendapat kedua mengatakan pemberian cairan sesuai kebutuhan rumatan untuk menghindari hipovolemia dan tidak ada bukti kuat yang menyokong perlunya pembatasan cairan.⁶ Pada prinsipnya pemberian cairan bertujuan untuk mempertahankan CPP 70–100 mmHg, pada bayi >40 mmHg, pada anak-anak > 50 mmHg dan remaja >60 sampai 70 mmHg dan keseimbangan elektrolit. Kelainan elektrolit sering menyertai trauma kepala akibat adanya *Syndrome Inappropriate Diuretic Hormon* (SIADH), atau pemberian cairan hipertonik untuk menurunkan tekanan intrakranial.³

Manitol merupakan osmoterapi sering digunakan untuk menurunkan tekanan intrakranial terutama akibat edema sitotoksik otak. Prinsip kerjanya dengan menurunkan

kandungan cairan pada sel otak yang edema maupun sel otak yang sehat. Pemberian manitol bolus intravena dapat menurunkan tekanan intrakranial dalam waktu 1–5 menit dengan efek maksimal 20–60 menit, dan lama kerja 1,5–6 jam tergantung kondisi klinis. Dosis manitol 0,25–1 g/kgBB. Kontra indikasi pemberian manitol apabila terjadi dehidrasi, hipotensi, syok dan gangguan elektrolit, karena manitol meningkatkan diuresis dan menurunkan volume intravaskular. Pemantauan keseimbangan cairan dan elektrolit harus dilakukan pada penderita yang mendapatkan manitol.³

Manitol mempunyai efek reologik dan osmotik. Segera setelah dilakukan pemberian manitol terdapat penambahan volume plasma dan penurunan hematokrit dan kekentalan darah, yang akan meningkatkan aliran darah ke otak dan meningkatkan oksigenasi ke otak. Efek reologik tergantung kepada status autoregulasi otak. Pada penderita dengan sistem autoregulasi yang baik, manitol dapat mempertahankan aliran darah ke otak menjadi stabil dan menurunkan tekanan intrakranial. Manitol juga mempunyai efek memperbaiki reologi pada pembuluh darah kecil dan mempunyai efek melindungi terhadap radikal bebas. Efek osmotik dari manitol akan meningkatkan tonisitas serum akibat cairan edema yang berasal dari sel otak. Osmolaritas serum dipertahankan 300–320 mOsm. Manitol dapat membuka sawar darah otak dan dapat masuk ke dalam sistem susunan saraf pusat yang dapat menimbulkan edema vasogenik, oleh karena itu manitol tidak boleh langsung dihentikan, penghentiannya harus dengan cara diturunkan perlahan-lahan untuk menghindari *rebound phenomenon* dari kenaikan tekanan intrakranial. Keadaan ini dapat terjadi jika pemberian manitol dengan kecepatan lambat dan pemberian yang diulang sehingga dosis yang diberikan lebih besar dari pada yang dibutuhkan.³

Pemberian cairan saline hipertonik dengan konsentrasi 3–23,4% juga dapat menimbulkan efek osmotik sehingga menarik cairan dari sel otak yang edema masuk ke dalam jaringan intravaskular tanpa membuka sawar darah otak untuk menurunkan tekanan intrakranial. Hipertonik saline lebih menguntungkan dalam menurunkan tekanan intra kranial meningkat pada keadaan hipovolemia atau hipotensi atau osmolaritas serum

> 320 mosmol/kg sampai 360 mOsmol/kg. Namun pemberian saline hipertonik tidak memperbaiki luaran neurologi meskipun diberikan pada pasien dengan hipotensi. Efek samping yang perlu diwaspadai adalah perdarahan akibat gangguan agregasi trombosit dan pemanjangan fungsi pembekuan darah, hipokalemia dan hiperkloremia. Hiponatremia merupakan kontraindikasi pemberian saline hipertonik karena dapat menyebabkan myelinolisis pada sentral pontine. Kadar saline hipertonik yang dipakai bervariasi antara 1,7–30%. Pemberiannya dengan infus secara kontinyu dengan kecepatan 0,1–1,0 ml/kg/jam dengan target kadar natrium 145–155 meq/L. Jika akan menghentikan pemberian saline hipertonik natrium harus diturunkan secara perlahan sehingga penurunan kadar natrium serum tidak lebih dari 0,5 meq/L. Pemantauan kadar natrium serum dan osmolaritas serum dilakukan tiap 2–4 jam. Pemberian saline hipertonik dapat diberikan sampai 7 hari di bawah pengawasan yang ketat.³

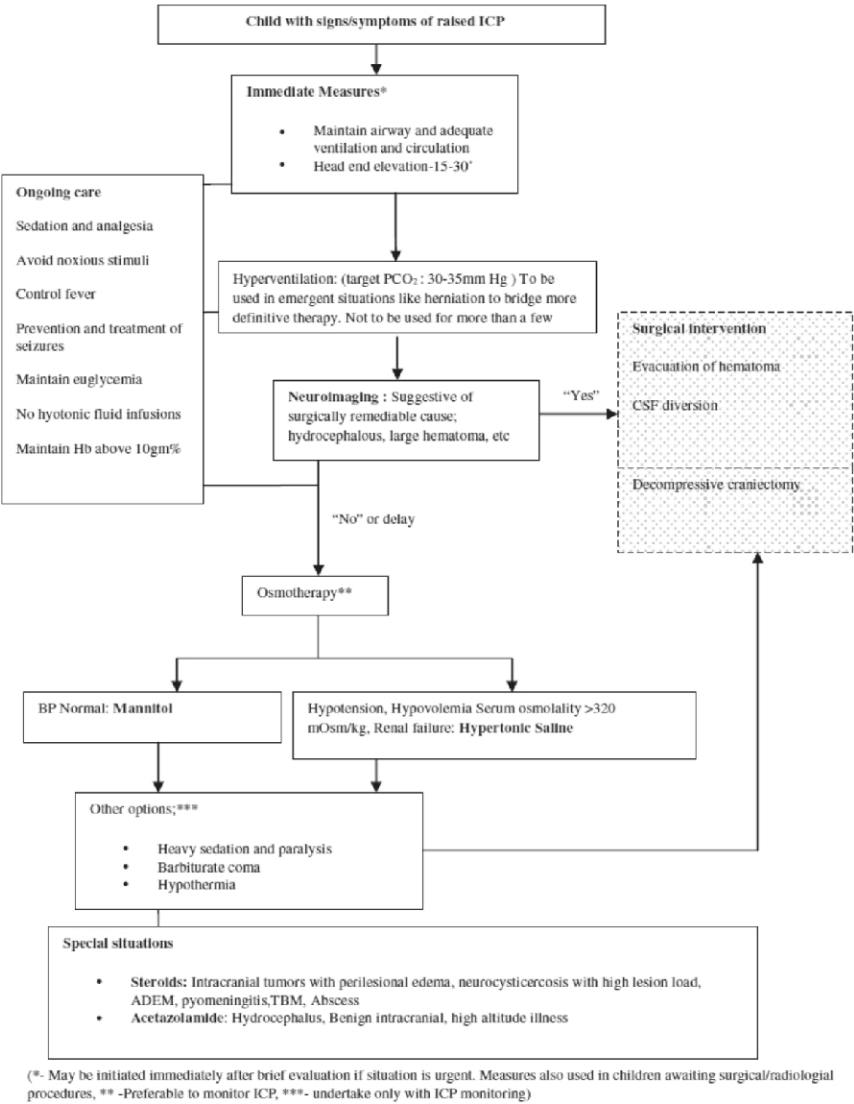
Acetazolamid adalah suatu inhibisi *carbonic anhydrase* yang dapat digunakan untuk menurunkan produksi cairan serebrospinal yang menyebabkan hidrosefalus dan edema interstitial dengan dosis 20–100 mg/kgbb/hari dibagi dalam 3 dosis. Diberikan pada penderita hidrosefalus sebelum dilakukan pemasangan vp shunt.

Furosemid 1 mg/kgbb/hari dibagi dalam 3 dosis dapat diberikan tunggal atau bersamaan dengan pemberian manitol. Furosemid dapat menurunkan produksi cairan serebrospinal.

Pengelolaan cairan merupakan salah satu pengelolaan dalam kasus peningkatan tekanan secara ringkas pengelolaan penderita dengan peningkatan tekanan intrakranial secara keseluruhan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Ringkasan pengelolaan peningkatan tekanan intrakranial ²

1. Tata laksana dan pengelolaan *Airway, Breathing, Circulation*
2. Pemasangan endotracheal tube jika GCS < 8, adanya tanda klinis herniasi, apnu
3. Posisi kepala ditinggikan 15-30°, yakinkan bahwa anak dalam kondisi euvolemik
4. Hiperventilasi target PaCO₂ 30-35 mmHg
5. Manitol ; dosis initial 0,25 -1 g/kg, kemudian 0,25-0,5 g/kg setiap 6-8 jam
6. Saline hipertonik: jika ditemukan hipotensi, hipovolemik, osmolaritas serum >320 mOsm/kg, dosis 0,1-1 ml/kgbb/infus. Target Na 145-155 meq/L
7. Steroid : tumor otak dengan edema disekitarnya
8. Analgetik dan sedasi
9. Berantas kejang
10. Pengelolaan panas
11. Pemberian cairan rumatan isotonik atau hipertonik: ringer laktat, 0.9 % normal saline, 5% dekstrosa dalam 0.9 normal saline. Jangan diberikan cairan hipotonik
12. Pertahankan kadar gula darah 80-120 mg/dL
13. Kasus peningkatan tekanan intra kranial yang refrakter
 - a. Koma barbiturat
 - b. Hipotermi
 - c. Sedasi berat dan paralisis
 - d. *Decompressive craniectomy*



Gambar 1. Algoritme pengelolaan anak dengan peningkatan tekanan intra kranial (Indian J Pediatric (2010) 77:1409-16)

Daftar Pustaka

1. Dunn LT. Raised intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73(Suppl 1):i23-i27
2. Sankhyan N, Raju KNV, Sharma S, Gulati S. Management of raised intracranial pressure. Indian J Pediatr 2010;77:1409-16
3. Rangel-Castillo L, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. Neurol Clin. 2008;26(2):521-41
4. Kotagal S. Increased intracranial pressure. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero Donna M. Pediatric neurology principles and practice, 4th ed. Mosby Elsevier. Philadelphia 2006. 1513-25
5. Thomas PD. Fluid, electrolyte and metabolic management. Reilly P, Ross B, Head Injury. Chapman & Hall. London 1977. 293-331
6. Yu PL. Fluid therapy of brain edema and intracranial hypertension in children. Transl Pediatr 2012;1(1):54-57
7. Barbosa AP, Cabral SA. New therapies for intracranial hypertension. J Pediatr (Rio J) 2003;79(Suppl 2):S139-S48

Pengelolaan Cairan pada Ketoasidosis Diabetik (Fluid Management in Diabetes Ketoacidosis)

Asri Purwanti

Pendahuluan

Ketoasidosis diabetik (KAD) terjadi karena defisiensi insulin dalam sirkulasi secara total atau relatif dan kombinasi dari efek peningkatan hormon *counterregulatory*: katekolamin, glukagon, kortisol, dan *growth hormone*. Defisiensi insulin absolut terjadi pada kasus pasien yang sebelumnya tak terdiagnosa diabetes mellitus tipe 1 dan pada pasien dalam pengobatan yang sengaja atau tidak sengaja tidak menggunakan insulin. Pasien yang menggunakan insulin pump dapat dengan cepat mengalami KAD saat pemasukan insulin terhambat dengan alasan apa pun. Defisiensi insulin relatif terjadi saat konsentrasi hormon *counterregulatory* meningkat atas respon dari stress akibat kondisi-kondisi seperti sepsis, trauma, atau penyakit gastrointestinal seperti diare dan muntah.

Kombinasi dari kadar serum insulin yang rendah dan *counterregulatory hormone* yang tinggi menghasilkan peningkatan katabolisme dengan peningkatan produksi glukosa dari hepar dan ginjal (dengan glikogenesis dan glukoneogenesis), gangguan penggunaan glukosa perifer menghasilkan hiperglikemia dan hiperosmolalitas dan peningkatan ketogenesis, menyebabkan ketonemia dan asidosis metabolik. Hiperglikemia yang melebihi ambang ginjal (kurang lebih 10 mmol/L) dan hiperketonemia menyebabkan diuresis osmotik, dehidrasi, dan kehilangan elektrolit, yang sering diperparah dengan muntah. Perubahan ini menstimulasi lebih jauh produksi hormon, yang akan menyebabkan resistensi insulin yang lebih parah, dan hiperglikemia dan hiperketonemia serta dehidrasi yang berat dan asidosis metabolik akan terjadi. Ketoasidosis dapat diperparah dengan asidosis laktat dan sepsis.

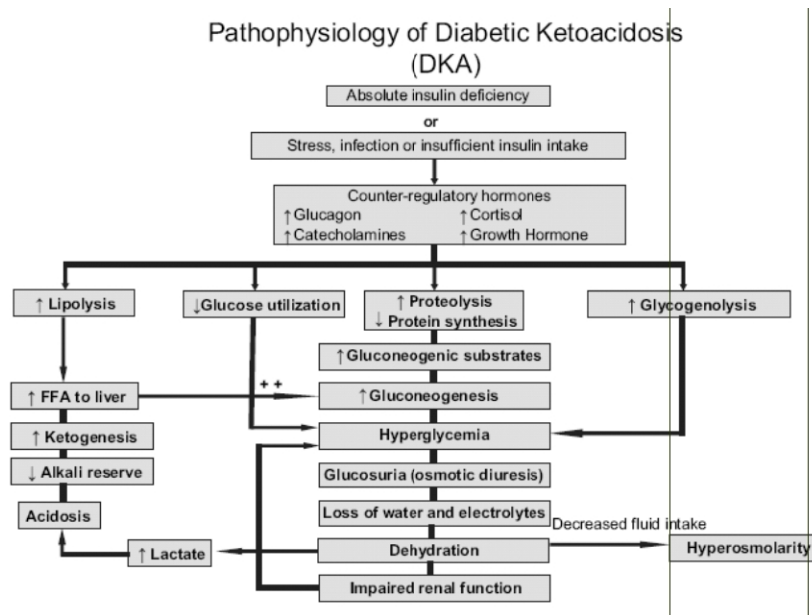
Frekuensi KAD

Pada saat onset penyakit, terdapat variasi geografis pada frekuensi KAD. Frekuensi berkisar dari 15% hingga 70% di Eropa dan Amerika Utara. KAD pada saat diagnosis lebih umum pada anak yang lebih muda (<5 tahun) dan pada anak yang keluarganya tidak memiliki akses perawatan medis karena sosial ekonomi kurang. Pada anak yang telah terdiagnosis diabetes (KAD rekuren). Risiko KAD pada T1DM yaitu 1-10 % per pasien per tahun. Risiko meningkat pada keadaan sebagai berikut :

- Anak dengan riwayat KAD sebelumnya
- Anak dengan kelainan psikiatri, termasuk kelainan makan
- Anak yang gagal pengobatan insulin
- Anak dengan akses pelayanan medis yang terbatas
- Terapi insulin pump

Patogenesis dan patofisiologi

Gambaran gangguan metabolisme Karbohidrat dan dehidrasi yang terjadi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Patofisiologi KAD

Gangguan elektrolit pada Diabetes Ketoasidosis :

Kadar natrium dapat normal, rendah, atau tinggi yang bergantung pada keseimbangan cairan. Kadar natrium serum dapat menurun karena efek dilusi dari hiperglikemia dan peningkatan lipid serta protein dalam serum. Bila tidak terdapat defisiensi total kadar kalium dalam tubuh, maka kalium serum yang terukur biasanya normal atau tinggi. Hal ini disebabkan oleh adanya hemokonsentrasi dan pergeseran kalium ke ruang ekstraseluler akibat asidosis dan defisiensi insulin. Kalium yang terukur meningkat sebesar 0,6 mEq/L untuk setiap penurunan pH sebanyak 0,1. Oleh karena itu, kadar kalium serum < 3,5 mEq/L tidak lazim dan merupakan keadaan hipokalemia berat. Pada KAD umumnya terjadi leukositosis ($18.000-20.000/\text{mm}^3$) akibat peningkatan katekolamin dalam sirkulasi, walaupun tidak ada infeksi.

Manifestasi klinis ketoasidosis diabetes :

- Dehidrasi
- Nafas cepat, dan dalam (nafas Kussmaul)
- Mual, muntah, nyeri abdomen
- Kehilangan kesadaran
- Peningkatan jumlah leukosit
- Peningkatan serum amylase yang tidak efektif
- Demam jika ada infeksi

Diagnosis DKA

Secara biokimia diagnosis KAD dapat ditegakkan bila terdapat :

- Hiperglikemia, bila kadar gula darah > 11 mmol/L ($\approx 200 \text{ mg/dL}$)
- pH darah vena < 7,3 atau bikarbonat < 15 mmol/L
- Ketonemia dan ketonuria

Menurut derajat asidosisnya, ketoasidosis diabetik dibedakan menjadi :

- Ringan (pH darah vena < 7,30 atau bikarbonat < 15 mmol/L)
- Sedang (pH 7,2, bikarbonat < 10 mmol/L)
- Berat (pH 7,1, bikarbonat < 5 mmol/L)

Hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) juga dirujuk sebagai koma non ketotik dapat terjadi pada pasien muda. Kriteria dari HHS meliputi :

- Konsentrasi glukosa plasma lebih dari 33,5 mmol/L (600 mg/dL)
- PH arterial > 7.30

- Serum bikarbonat > 15 mmol/L
- Ketonuria ringan, tanpa ketonemia hingga ketonemia ringan
- Osmolalitas serum efektif > 320 mOsm/kg
- Stupor atau koma

Tata Laksana Diagnosis KAD

Anamnesis

- Adanya riwayat diabetes mellitus yaitu Polidipsi, poliuri, polifagi, nokturia, enuresis, dan anak lemah (malaise)
- Riwayat penurunan berat badan dalam beberapa waktu terakhir
- Adanya nyeri perut, mual, muntah tanpa diare, jamur mulut atau jamur pada alat kelamin, dan keputihan.
- Dehidrasi, hiperpnea, napas berbau aseton, syok dengan atau tanpa koma
- Kita mewaspadaai adanya KAD apabila kita temukan dehidrasi berat tetapi masih terjadi poliuri.

Pemeriksaan Fisis

- Gejala asidosis, dehidrasi sedang sampai berat dengan atau tanpa syok
- Pernapasan dalam dan cepat (Kussmaul), tetapi pada kasus yang berat terjadi depresi napas.
- Mual, muntah dan sakit perut seperti akut abdomen.
- Penurunan kesadaran sampai koma
- Demam bila ada infeksi penyerta

- Bau napas aseton
- Produksi urin tinggi

Pemeriksaan Dasar

- Gula darah
- Elektrolit darah dan osmolalitas serum
- Analisa Gas Darah
- Darah lengkap
- BUN, serum Kreatinin (catatan: pemeriksaan serum kreatinin mungkin meningkat karena keton yang positif)
- Urinalisis dan pemeriksaan keton dalam urine (semua urin samapai negatif)
- Kultur darah bila ada indikasi
- Foto thoraks bila ada indikasi
- Apus tenggorok bila ada indikasi

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang awal yang paling utama adalah :

- Kadar gula darah (>11 mmol/L ($\approx$ 200 mg/dL)
- Ketonemia
- Analisis gas darah (pH darah vena < 7,3 atau bikarbonat < 15 mmol/L)
- Urinalisis : ketonuria
- Kadar elektrolit darah, darah tepi lengkap, dan fungsi ginjal diperiksa sebagai data dasar

- Kalau ada infeksi dapat dilakukan biakan darah, urin, dan lain-lain

Tata Laksana

Tujuan dari tata laksana KAD adalah :

- Mengoreksi dehidrasi
- Menghilangkan ketoasidosis
- Mengembalikan kadar gula darah mendekati angka normal
- Menghindari komplikasi terapi
- Mengidentifikasi dan mengatasi komplikasi yang muncul

Dasar tata laksana KAD :

- Terapi cairan
- Insulin
- Koreksi gangguan elektrolit
- Pemantauan
- Penanganan infeksi

Terapi cairan

RESUSITASI CAIRAN diberikan pada Renjatan (hipotensi, perfusi perifer yang menurun,oliguria) dan menggunakan 0.9% Salin, dosis 10-20 ml/kgBB yang diberikan selama 1-2 jam. Penggunaan cairan koloid belum terbukti lebih baik dari pada cairan kristaloid.

Prinsip-prinsip resusitasi cairan

- **Menentukan derajat dehidrasi :**
 - o **-5%** : Turgor menurun, mukosa mulut kering, takikardia, takipnea.
 - o **10%** : Kelopak mata cekung, ubun-ubun cekung, turgor menurun lebih berat.
 - o **> 10%**: Renjatan, nadi tak teraba atau sangat lemah, hipotensi, oliguria
 - o Apabila terjadi syok, atasi syok terlebih dahulu dengan memberikan cairan NaCl 0,9% 20 mL/kg dalam 1 jam sampai syok teratasi.

Cairan rehidrasi yang digunakan :

- 0.9% N/S + 7.45 % KCl, selalu digunakan untuk memulai rehidrasi.
- 5% D/S + 7.45% KCl, terkadang dibutuhkan konsentrasi dekstrosa lebih dari 5%.
- Memakai “Two bag system”.

Tabel 1. Cara penghitungan kebutuhan cairan pada KAD

· Tentukan derajat dehidrasi	 % (A)
· Tentukan defisit cairan	A x berat badan (kg) x 1000 = B ml
· Tentukan kebutuhan rumatan	C ml untuk 48 jam (Tabel 2)
· Tentukan kebutuhan total dalam 48 jam	(B+C) ml
· Tentukan dalam tetesan per jam	(B+C)/48 = ml/jam

- Resusitasi cairan selanjutnya diberikan secara perlahan dalam 36-48 jam berdasarkan derajat dehidrasi. Kondisi dikatakan stabil bila bila bikarbonat > 15 mEq/l, GD < 200 mg/dl, pH > 7,3 . Selama keadaan belum stabil secara metabolik (stabil bila kadar bikarbonat natrium > 15 mE/q/L, gula darah < 200 mg/dL, pH > 7,3) maka pasien dipuaskan.
- Apabila hipernatremia, maka resusitasi diberikan 72 jam

- Apabila kadar glukosa darah < 250 mg/dl cairan diganti D5% dalam NaCl 0,45%
- Perhitungan kebutuhan cairan resusitasi total sudah termasuk cairan untuk mengatasi syok.

Tabel 2. Kebutuhan cairan rumatan

Berat Badan (kg)	Kebutuhan cairan per hari
3-10	100 ml/kg
> 10-20	1000 ml + 50 ml/kg setiap kgBB > 10 kg
> 20	1500 ml + 20 ml/kg setiap kgBB > 20 kg

Terapi Insulin

Prinsip-prinsip terapi insulin :

- Diberikan setelah syok teratasi dan resusitasi cairan dimulai.
- Gunakan rapid (regular) insulin secara intravena dengan dosis 0,05-0,1 U/kgBB/jam. Bolus insulin tidak perlu diberikan.
- Target kecepatan penurunan gula darah: 75 – 100 mg/dL/jam.
- Waktu penurunan gula darah mencapai 250 mg/dL, infus diganti dengan D5% in 1/2S atau D5% in 1/4S
- Jika perlu koreksi Natrium diberikan.
- Laju kecepatan insulin dan pemberian dekstrosa diatur sehingga kadar gula darah berkisar antara 90 - 180 mg/dL.
- Insulin intravena dihentikan dan asupan per oral dimulai apabila sudah stabil (kadar biknat > 15 mEq/L, gula darah < 200 mg/dL
- Selanjutnya insulin regular diberikan secara subkutan dengan dosis 0,05-0,1 per hari dibagi 4 dosis

- Untuk terapi insulin selanjutnya dirujuk ke dokter ahli endokrin.
- Insulin diberikan secara intravena dengan *insulin syringe pump*, hanya boleh menggunakan *Short Acting/Regular Insulin*.

Cara membuat larutan sediaan insulin:

- Larutan insulin dibuat dengan menambahkan 1U RI ke dalam 10 ml NaCl 0,9%.
- Bila dengan syringe pump->syringe/spuit 20 ml maka dibutuhkan: 2U RI untuk setiap 20 ml NaCl 0,9%.
- Bila dengan tetesan infus biasa: 50 U RI untuk setiap 500 ml NaCl 0,9%.

Pengaturan Insulin IV drip pada saat makan

- Pertahankan insulin IV drip sampai penderita sudah dapat makan sedikitnya 1x.
- Untuk makanan kecil (snack) kecepatan insulin drip diberikan 2x jumlah sebelumnya dimulai saat penderita makan dan dipertahankan sampai 1/2 jam setelah selesai makan, lalu kembali ke dosis sebelumnya.
- Untuk makan besar (pagi, siang, malam) kecepatan insulin drip diberikan 2x jumlah sebelumnya dimulai saat mulai makan dan dipertahankan sampai 1 jam setelah makan. Setelah itu kembalikan insulin ke dosis sebelumnya.

Insulin IV Drip Dihentikan bila Kesadaran penderita baik, Secara metabolik keadaan stabil, Penderita sudah dapat makan sedikitnya 1x.

Saat terbaik untuk mengubah insulin drip ke subkutan adalah pada saat sebelum makan. Insulin subkutan harus diberikan 30 menit sebelum makan dimulai. Sedangkan insulin IV

drip dipertahankan selama makan sd 90 menit setelah insulin subkutan diberikan. Waktu paruh insulin IV hanya 4,5 menit, oleh karena itu adalah penting untuk memberikan insulin subkutan sebelum menghentikan insulin IV drip.

Koreksi elektrolit

Penggantian natrium

- bersifat individual dan berdasarkan pada pemantauan hasil laboratorium, Elektrolit mula-mula harus diukur setiap 2-4 jam sehari

- Tentukan kadar natrium dengan menggunakan rumus :

$$\text{Kadar Na terkoreksi} = \text{Na} + \frac{1,6 (\text{kadar gula darah} - 100)}{100}$$

(nilai gula darah dalam satuan mg/dL)

Pada hipernatremia gunakan cairan NaCl 0,45%.

Kalium

- Dimulai setelah resusitasi cairan umumnya bersamaan waktunya dengan dimulainya pemberian insulin. Koreksi Kalium dapat bersamaan dengan saat rehidrasi awal (konsentrasi rendah 20 mmol/L).
- Bila penderita dicurigai mengalami gagal ginjal, jangan berikan Kalium sampai ada hasil elektrolit dan kateter urine dipasang.
- Mulailah dengan dosis KCl 5 mmol/kgBB/hari, kemudian lakukan penilaian ulang dengan pengukuran Kalium pada 2 - 4 jam berikutnya (tiap 4 jam).
- Hati-hati bila pada saat datang dengan ketoasidosis kadar Kalium penderita rendah karena berarti ada kekurangan Kalium yang berat.
- Untuk mudahnya diberikan beberapa pegangan praktis: KCl 7,46 % => 1 mmol = 1 m

- Biasanya tidak lebih dari 30 - 40 mmol KCl diberikan dalam setiap 1000 ml cairan rehidrasi. Kecepatan pemberian KCl 0,5 mol/kgBB/jam
- diberikan sejak awal resusitasi cairan kecuali pada anuria diberikan dengan dosis 5 mEq/kgBB per hari diberikan dengan larutan 20-40 mEq/l dengan kecepatan 0,5 mEq/kg/jam

Asidosis metabolik

Tidak perlu dikoreksi dan pada umumnya jarang diperlukan terapi Natrium bikarbonat karena asidosis pada DKA disebabkan oleh badan keton dan asam laktat yang akan hilang dengan pemberian cairan dan insulin. Pemberian Natrium bikarbonat dapat memperburuk keadaan karena menyebabkan Hipokalemia , Metabolik alkalosis, Pembersihan keton terhambat. Indikasi pemberian Natrium Bikarbonat pada Renjatan berat, Asidosis berat (pH < 6,9 dan/atau $\text{HCO}_3^- < 5$ mmol/L). Natrium bikarbonat diberikan cukup dengan dosis 1-2 mmol/kgBB

Pemantauan

Penanganan yang berhasil tidak terlepas dari pemantauan yang baik meliputi laju napas, tekanan darah, pemeriksaan neurologis, kadar gula darah dan keton urin harus sampai negatif.

Perhatikan adanya penurunan kesadaran dalam 24 jam pertama sebagai tanda awal edema serebri. Jika terdapat kecurigaan adanya edema serebri berikan manitol dengan dosis 1-2 gram/kg intravena tetesan cepat, karena keadaan ini merupakan kedaruratan medik.

Tanda bahaya KAD

- Dehidrasi berat dan renjatan
- Asidosis berat dan serum K yang rendah, hal ini menunjukkan K total yang sangat kurang
- Hipernatremia menunjukkan keadaan hiperosmolar yang memburuk
- Hiponatremia
- Penurunan kesadaran saat pemberian terapi yang menunjukkan adanya edema serebri.

Penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas KAD disebabkan oleh faktor sebagai berikut: hipokalemia,Hiperkalemia, hipofosfatemia berat, hipoglikemia ,komplikasi susunan syaraf pusat, koagulasi intravaskuler, *dural sinus*, trombosis, *basilar artery thrombosis*, *Peripheral venous thrombosis*, Sepsis, *Rhinocerebral/ pulmonary mucormycosis*, Pneumonia aspirasi, Edema pulmonum ,*Acute respiratory distress syndrome (ARDS)*, Pneumothorax, pneumomediastinum, Emphysema ,Rhabdomyolysis , Gagal Ginjal Akut.

Hipoglikemia paska pemberian insulin

Tabel 3. Derajat hipoglikemia gejala dan terapi hipoglikemia

Derajat hipoglikemia	Gejala klinis	Terapi
Ringan	Gejala neurogenik ringan-lapar, gemetar, tremor, keringat dingin, berdebar-debar, takikardi. Neuroglikopenik ringan-perhatian dan kognitif menurun	Minuman atau makanan yang mengandung gula, misalnya sari buah, sirup, lemonade, susu manis, kue, permen
Sedang	Gejala neurogenik dan neuroglikopenia sedang-sakit kepala, nyeri perut, gangguan perilaku, penglihatan kabur atau ganda, bingung, lemas, mengantuk, sulit berbicara, takikardi, pupil dilatasi, pucat dan keringat dingin.	Seperti pada hipoglikemia ringan tetapi dibutuhkan jumlah karbohidrat yang lebih banyak yaitu 10-20 gram diikuti makanan kecil.
Berat	Neuroglikopenia berat-disorientasi berat, penurunan kesadaran, kejang	Bila jauh dari pertolongan medis. Bila tersedia glucagon, berikan injeksi dengan dosis 0,5 mg untuk anak < 5 tahun dan 1,0 mg untuk > 5 tahun. Bila tidak ada, oleskan selai atau madu ke bagian dalam mulut sambil segera membawa pasien ke RS Di rumah sakit Berikan dekstrose intravena (0,3-0,5 gram/kgBB) lalu infuse dektrose untuk mempertahankan gula pada 90-180 mg/Dl

Edema Serebri

Herniasi karena edema serebri merupakan komplikasi pada DKA, sifatnya akut dan tidak dapat diprediksi sebelumnya. Biasanya terjadi dalam 4-12 jam pertama pengobatan, namun dapat terjadi sebelum dimulainya pengobatan, atau bahkan terjadi, walau jarang, 24-48 jam setelah pengobatan. Semua penderita harus dimonitor akan kemungkinan peningkatan tekanan intrakranial (observasi gejala neurologis).

Diagnosis edema serebral dapat menggunakan pengamatan klinis dan status neurologis sebagai berikut :

1. Kriteria diagnostik	2. Kriteria mayor	3. Kriteria minor
• Respon motor dan verbal yang abnormal terhadap rangsang nyeri • Postur dekortisasi dan deserebrasi • Kelemahan saraf cranial (terutama III, IV dan VI) • Pola pernapasan abnormal (grunting, takipneu, Cheyne - Stokes, apneu)	• Kesadaran me nurun atau berubah • Deselerasi detak jantung (kurang dari 20 kali per menit) yang tidak meningkat dengan perbaikan volume intravascular atau status kesadaran. • Inkontinensia yang tidak sesuai dengan usia.	• Muntah • Sakit kepala • Letargi atau tidak mudah dibangunkan • Tekanan darah diastolic > 90 mmHg • Umur < 5 tahun

Satu kriteria diagnostik atau dua kriteria mayor atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor mempunyai sensitivitas 92 % dan nilai positif palsu hanya 4 %.

Penderita yang beresiko tinggi untuk mengalami edema serebri adalah :

- Penderita dengan usia < 5 tahun, penderita baru
- Penderita dengan gejala yang sudah lama diderita
- Asidosis berat, pCO2 rendah dan BUN tinggi

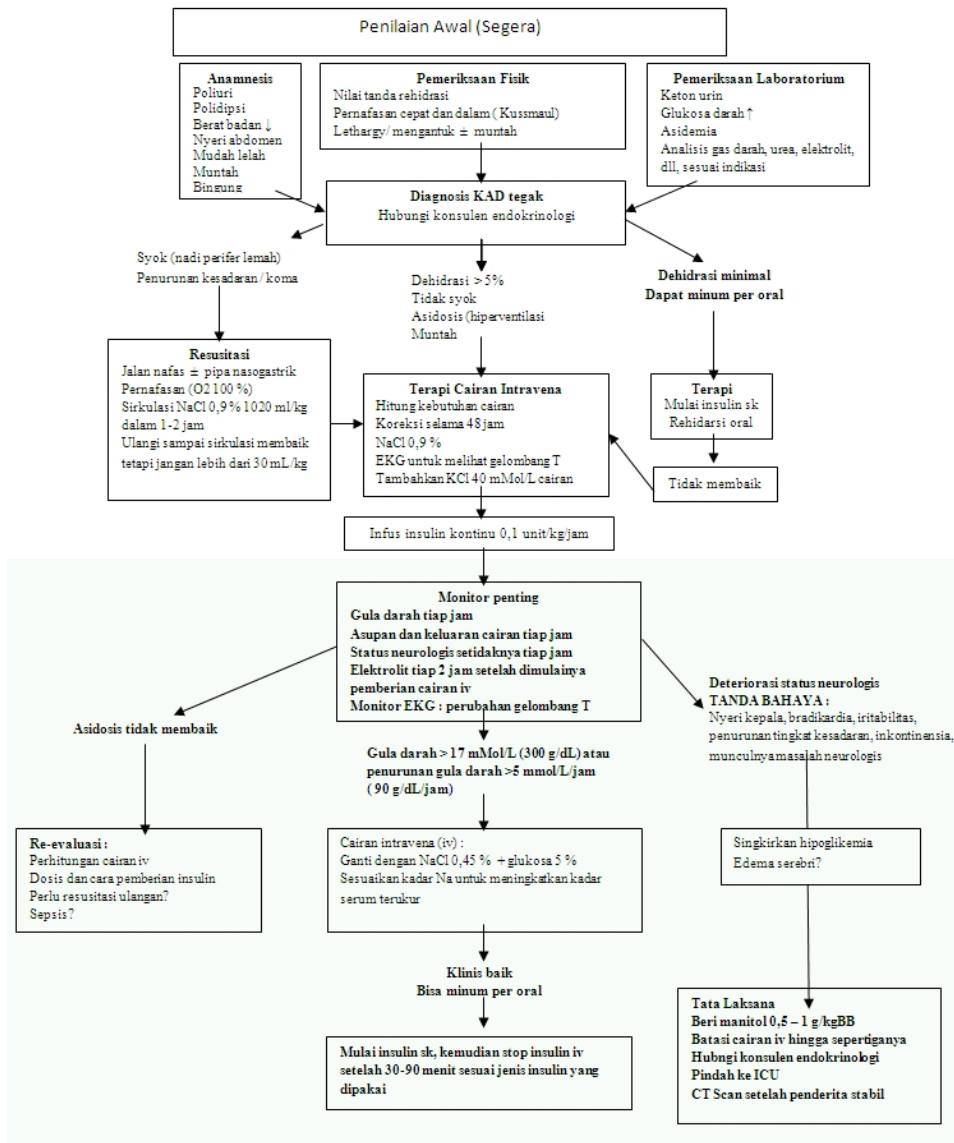
Bila terjadi herniasi otak, waktu penanganan yang efektif sangatlah pendek. Bila ragu-ragu segera berikan mannitol 1-2 gram/kgBB dengan IV drip cepat. Bila mungkin buat CT scan otak.

Skor GCS

Respon Visual	Respon Verbal	Respon non-verbal	Respon motorik
1. Mata tidak terbuka 2. Mata terbuka saat sakit 3. Mata terbuka bila diperintah 4. Mata terbuka spontan	1. Tidak ada respon 2. Tidak ada kata-kata, hanya suara kesakitan 3. Kata-kata, namun tidak jelas 4. Komunikasi, namun tidak Nyambung 5. Komunikasi jelas	1. Tidak ada respon 2. Tangisan tak terkontrol 3. Tangisan dan erangan suara vokal 4. Tangisan bisa dikontrol namun interaksi kurang bagus 5. Senyum, berorientasi pada suara	1. tidak ada respon 2. ekstensi saat kesakitan 3. fleksi saat kesakitan 4. bergerak menghindari sakit 5. Melokalisir nyeri 6. Menuruti perintah

Fase Pemulihan

Setelah berhasil mengatasi keadaan ketoasidosis, maka dalam fase pemulihan pasien dipersiapkan untuk belajar minum dan makan setelah sebelumnya “nill by mouth” dan peralihan dari drip insulin ke insulin kerja singkat subkutan. Pasien yang dipuaskan pada saat ketoasidosis boleh mulai dicoba minum bila klinis baik, sadar sepenuhnya (kompos mentis) dan tidak muntah, serta secara metabolic stabil (kadar glukosa darah < 250 mg/dL, pH > 7,30 dan HCO₃ > 15 mmol/L). Cairan rendah kalori (air putih) dapat diberikan untuk percobaan apakah pasien sudah dapat mulai diberikan asupan per oral.



Prognosis

Dengan tata laksana cairan yang benar maka angka kematian akibat KAD dapat ditekan, sedangkan asidosis dapat teratasi dengan lebih cepat dan lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

Batubara JRL. Ketoasidosis Diabetik. Buku Ajar Endokrinologi Anak Edisi I: 2010. 167-181.

Craig ME, Hatterslay A, Donaghue KC. ISPAD clinical practice concensus guideline 2009. Compedium Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescencensrs. Pediatri Diabetes 2009; 10:3-12.

Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 118133.

Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, Rosenbloom A, et al.. Diabetic ketoacidosis. Pediatric Diabetes 2007; 8: 2842.

Fluid management in obesity and marasmic

Maria Mexitalia

Pendahuluan

Dalam keadaan sakit kritis sering didapatkan gangguan metabolisme tubuh termasuk gangguan metabolisme air dan elektrolit. Terapi cairan dan elektrolit pada anak haruslah didasarkan pada prinsip-prinsip fisiologi sesuai tahapan tumbuh kembangnya dan patofisiologi terjadinya gangguan metabolisme air dan elektrolit.

Total cairan tubuh dapat diperkirakan dari berat badan. Tetapi pada malnutrisi baik pada obesitas maupun marasmus perhitungan dan tatalaksana terapi cairan mempunyai kaidah tersendiri karena jumlah cairan tubuh (hidrasi) yang berbeda dengan anak normal. Karenanya penatalaksanaan cairan pada obesitas dan marasmus memakai cara yang spesifik berdasarkan prinsip-prinsip fisiologi sehingga tidak mengakibatkan kondisi yang berbahaya kepada penderita.

Materi ini akan membahas tentang kompartemen cairan tubuh, terapi cairan secara umum dan terapi cairan khusus pada obesitas dan marasmus.

Kompartemen Cairan Tubuh

Air merupakan bagian terbesar pada tubuh manusia, prosentasenya dapat berubah tergantung pada umur, jenis kelamin dan status gizi seseorang. Pada bayi berusia kurang dari 1 tahun, cairan tubuh sekitar 80–85% dari berat badan, sedangkan pada anak di atas 1 tahun adalah sekitar 70–75% berat badan. Seiring dengan pertambahan umur, prosentase jumlah cairan terhadap berat badan berangsur-angsur turun, yaitu pada lelaki

dewasa 50–60% berat badan dan pada wanita dewasa 50% berat badan.¹⁻⁴

Cairan tubuh terdiri dari cairan intrasel sebanyak 40% berat badan, cairan ekstrasel 20% berat badan, serta cairan transelular 1-3% berat badan. Cairan ekstrasel dibagi lagi menjadi cairan intravaskular dan cairan interstisial. Pada bayi cairan jumlah ekstrasel lebih besar daripada intrasel. Perbandingan ini akan berubah sesuai dengan perkembangan tubuh, sehingga pada dewasa cairan intrasel 2 kali cairan ekstrasel. Pergerakan air diantara intrasel dan ekstrasel diatur oleh keseimbangan diantara tekanan hidrostatik, tekanan osmotik dan tekanan onkotik. Bila albumin rendah maka tekanan hidrostatik akan meningkat dan tekanan onkotik akan turun sehingga cairan intravaskuler akan di dorong masuk ke interstisial yang berakibat edema. Albumin menghasilkan 80% dari tekanan onkotik plasma, sehingga bila albumin cukup pada cairan intravaskuler maka cairan tidak akan mudah masuk ke interstitial.^{3,5}

Penelitian pada 533 anak dan remaja berusia 5-20 tahun memperlihatkan bahwa rerata prosentase cairan pada anak laki-laki usia 5 tahun adalah 76,5% dengan densitas 1,0827 kg/L. Terjadi penurunan prosentase cairan tubuh dengan bertambahnya umur, sedangkan densitasnya meningkat. Pada remaja laki-laki usia 20 tahun didapatkan prosentase cairan tubuh 73,3% dengan densitas 1,1006 kg/L. Demikian pula pada anak perempuan usia 5 tahun didapatkan prosentase cairan tubuh 76,7% dengan densitas 1,0837 kg/L menjadi 73,6% dengan densitas 1,1035 kg/L pada usia 20 tahun. Pada obesitas terjadi peningkatan hidrasi / jumlah cairan 1% dibandingkan non obesitas, bahkan pada obesitas yang ekstrem peningkatan hidrasi ini bisa mencapai 2%. Peningkatan hidrasi ini berakibat ekspansi terhadap kompartemen ekstrasel.²

Kebutuhan Cairan

Dalam cairan tubuh terlarut zat-zat elektrolit dan non elektrolit. Zat-zat elektrolit yang penting dalam cairan tubuh adalah ion natrium dan ion klorida pada ekstrasel dan ion kalium dan ion fosfat pada intrasel. Zat-zat non elektrolit antara lainnya adalah glukosa dan protein. Pada tiap kompartemen mempunyai komposisi elektrolit yang tersendiri. Komposisi elektrolit plasma dan interstisial hampir sama, kecuali didalam kompartemen interstisial tidak mengandung protein.^{1,5}

Kebutuhan cairan per-hari dapat dihitung berdasarkan rumus dan tabel *Recommended Dietary Allowances (RDA)*.

Kebutuhan cairan pada bayi dan anak tergantung berat badan sebagai berikut :³

- 0-10 kg : 4 ml/kg/jam (100 ml/kg)
- 10-20 kg : 40 ml + 2 ml/kg/jam setiap kg diatas 10 kg
(1000 ml + 50 ml/kg diatas 10 kg)
- >20 kg : 60 ml + 1 ml/kg/jam setiap kg diatas 20 kg
(1500 ml + 20 ml/kg diatas 20 kg)

Tabel 1. *Recommended Dietary Allowances* untuk bayi dan anak¹

	Umur (tahun)	BB (kg)	TB (cm)	Kalori (kkal/kg)	Protein (g/kg)	Cairan (ml/kg)
Bayi	0,0 – 0,5	6	60	108	2,2	140-160
	0,5 – 1,0	9	71	98	1,5	125-145
Anak	1-3	13	90	102	1,23	115-125
	4-6	20	112	90	1,2	90-110
	7-10	28	132	70	1,0	70-85
Pria	11-14	45	157	55	1,0	70-85
	15-18	66	176	45	0,8	50-60
Wanita	11-14	46	157	47	1,0	70-85
	15-18	55	163	40	0,8	50-60

Terapi Cairan

Berdasarkan macamnya, cairan intravena dibagi menjadi cairan kristaloid dan cairan koloid.⁵

1. Cairan Kristaloid

Merupakan cairan yang mengandung zat dengan berat molekul rendah (< 8000 Dalton) dengan atau tanpa glukosa. Tekanan onkotik yang rendah menyebabkan cairan ini mudah dan cepat terdistribusi ke seluruh ruang ekstraseluler, sehingga volume yang diberikan harus lebih banyak (2,5–4 kali) dari volume darah yang hilang. Cairan ini mempunyai masa paruh intravaskuler 20–30 menit. Ekspansi cairan dari ruangan intravaskuler ke interstisial berlangsung selama 30–60 menit sesudah infus dan akan keluar dalam 24–48 jam sebagai urin. Secara umum kristaloid digunakan untuk meningkatkan volume ekstrasel dengan atau tanpa peningkatan volume intrasel. Contoh cairan yang tergolong cairan kristaloid adalah: Ringer Laktat; Ringer; NaCl 0,9% (NS); Dextrose 5% dan 10%, Darrow; dan D5%+NS dan D5%+1/4NS.

2. Cairan Koloid

Cairan yang mengandung zat dengan berat molekul tinggi (> 8000 Dalton), misalnya protein. Cairan ini mengandung molekul-molekul besar berfungsi seperti albumin dalam plasma yang akan tinggal dalam intravaskuler cukup lama. Waktu paruh koloid intravaskuler adalah 3-6 jam, sehingga volume yang diberikan adalah sama dengan volume darah yang hilang.

Contoh cairan koloid antara lain albumin, produk darah (RBC), plasma protein fraction (Plasmanat®) dan koloid sintetik (Dextran®, Hetastarch®).

Berdasarkan fungsinya, terapi cairan dibagi menjadi cairan pemeliharaan, cairan pengganti dan cairan resusitasi.¹

1. Cairan pemeliharaan (*maintenance therapy*)

Ditujukan untuk menggantikan air yang hilang lewat urin, tinja, paru dan kulit. Jumlah kehilangan air tubuh ini berbeda sesuai dengan umur, yaitu:

Neonatus : 3 ml/kg/jam

Bayi : 4–6 ml/kg/jam

Anak-anak : 2–4 ml/kg/jam

Dewasa : 1.5–2 ml/kg/jam

Cairan yang keluar dari tubuh mengandung elektrolit dalam jumlah sangat sedikit, sehingga cairan pemeliharaan pada umumnya memakai cairan hipotonik seperti D5%+1/4NS, atau D5%.

2. Cairan pengganti (*replacement therapy*)

Ditujukan untuk mengganti kehilangan air tubuh akibat sekuestrasi atau proses patologi lain seperti fistula, efusi pleura, asites, drainase lambung. Sebagai cairan pengganti untuk tujuan ini digunakan cairan yang bersifat isotonik seperti, RL, NS, D5RL, D5%+NS.

3. Cairan resusitasi

Ditujukan untuk menggantikan kehilangan cairan tubuh yang bersifat akut atau ekspansi cepat dari cairan intravaskuler untuk memperbaiki perfusi jaringan. Contohnya pada keadaan syok atau luka bakar. Resusitasi diberikan dengan mempergunakan cairan infus seperti Ringer Laktat (RL), Ringer Asetat (RA), atau

bisa juga pada dewasa diberikan NaCl 0,9% .Cairan resusitasi juga bisa memakai cairan koloid seperti gelatin (Hemaksel®), polimer dextrose (Dextran 40, Dextran 70®)), atau turunan kanji (Haes®), Ekspafusin®).

Obesitas

Secara antropometris, obesitas pada anak dan remaja ditentukan berdasarkan *Body Mass Index* (BMI) atau Indeks Masa Tubuh (IMT). Pengukuran IMT merupakan petunjuk untuk menentukan kelebihan berat badan berdasarkan Indeks Quetelet {berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m²)}. Interpretasi IMT tergantung pada umur dan jenis kelamin anak, karena anak lelaki dan perempuan memiliki lemak tubuh yang berbeda. Pengukuran IMT adalah cara termudah untuk memperkirakan obesitas serta berkorelasi tinggi dengan massa lemak tubuh, selain itu juga penting untuk mengidentifikasi pasien obesitas yang mempunyai risiko mendapat komplikasi medis.⁶

Klasifikasi IMT terhadap umur adalah sebagai berikut: < persentil ke-5 adalah berat badan kurang; ≥ persentil ke-85 adalah *overweight*; dan ≥ persentil ke- 95 adalah gemuk atau obesitas memakai kurva CDC 2000. Pada tahun 2006 WHO mengeluarkan kurva baru IMT dan memberikan klasifikasi berdasarkan Z-score sbb: 0-5 tahun Z score ≥ +1 : berpotensi gizi lebih, ≥+2 gizi lebih (*overweight*) dan ≥3 obesitas. Sedangkan untuk usia 5-19 tahun menggunakan *WHO Reference 2007 for 5-19 years* : Z score ≥ +1 diklasifikasikan sebagai gizi lebih (*overweight*) dan Z score ,≥+2 sebagai obesitas.⁶

Obesitas seringkali disertai komorbiditas seperti resistensi insulin, hipertensi dan sindroma metabolik. Obesitas yang disebabkan karena lemak tubuh yang berlebihan dihubungkan dengan peningkatan inflamasi dan penurunan respon imun.⁷ Beberapa penelitian mendapatkan bahwa *overweight* dan obesitas meningkatkan risiko kematian pada anak yang sakit kritis dan dirawat di ICU.⁸ Tetapi penelitian Goh dkk pada 1030 pasien anak sakit kritis mendapatkan hasil bahwa obesitas tidak berhubungan dengan mortalitas, lama rawat

dan lama penggunaan ventilator mekanik dibandingkan yang tidak obesitas.⁹ Suatu *review* sistematis pada 28 penelitian mendapatkan hasil yang berbeda-beda. Sepuluh penelitian mendapatkan hasil bahwa obesitas berhubungan dengan peningkatan kematian, 8 penelitian mendapatkan adanya peningkatan infeksi, dan 5 penelitian mendapatkan peningkatan lama rawat pada anak obesitas yang dirawat dengan kondisi kritis dibandingkan yang tidak obesitas.⁷

Pemberian nutrisi pada pasien obesitas saat sakit kritis harus mempertimbangkan banyak hal. Dalam kondisi kritis terjadi katabolisme yang lebih tinggi dibanding anabolisme. Tetapi pemberian nutrisi yang berlebihan pada obesitas karena perhitungan kebutuhan energi menurut berat badan aktualnya juga mempunyai dampak serius seperti kelebihan cairan dan kegagalan jantung. Pemberian nutrisi enteral merupakan pilihan utama pada penderita sakit kritis, tidak terkecuali pada obesitas. Tetapi karena komorbiditas yang sering menyertai obesitas, maka pemberian glukosa dan cairan yang berlebihan justru dapat menimbulkan efek negatif. Pemberian nutrisi pada anak obesitas harus memperhitungkan balans nitrogen yang dihitung berdasarkan (asupan protein/6,25) – (urea nitrogen urin +4). Pada penderita obesitas, pemberian diet dengan kalori rendah dan protein tinggi dapat meningkatkan keseimbangan nitrogen dan memberikan balans nitrogen positif tanpa meningkatkan lemak tubuh. Karena keadaan hidrasinya, penderita obesitas lebih baik diberikan nutrisi dengan konsentrasi tinggi untuk menghindari overhidrasi.¹⁰

Tidak ada terapi cairan resusitasi khusus pada obesitas kecuali memakai perhitungan berat badan ideal menurut tinggi badan untuk menghitung jumlah cairan yang diperlukan.⁶ Bagaimanapun risiko terjadinya syok hipovolemik yang berkepanjangan lebih tinggi pada obesitas, yang mungkin disebabkan jumlah cairan resusitasi yang diberikan kurang mencukupi karena kesulitan memperkirakan berat badan ideal. Dan hal ini berakibat

keadaan asidosis metabolik yang lebih lama dan peningkatan kegagalan multiorgan yang berakibat kematian yang lebih tinggi.¹¹

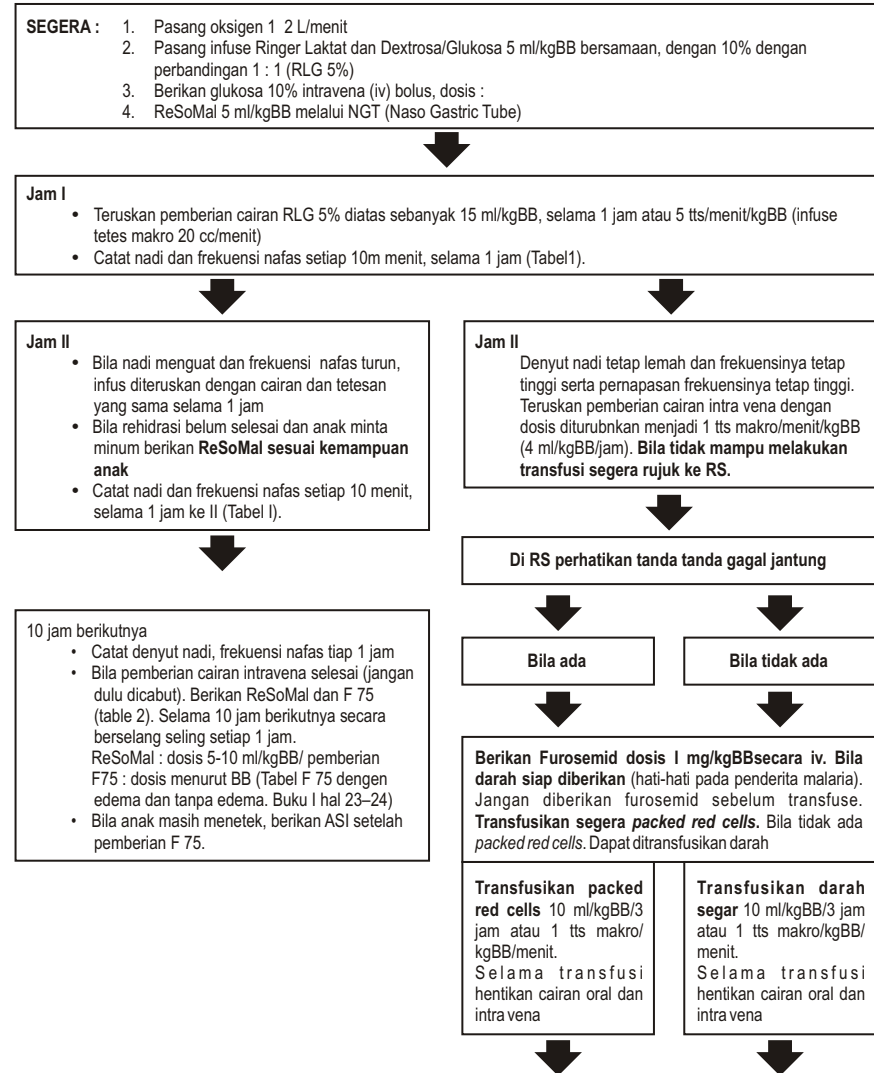
Gizi Buruk

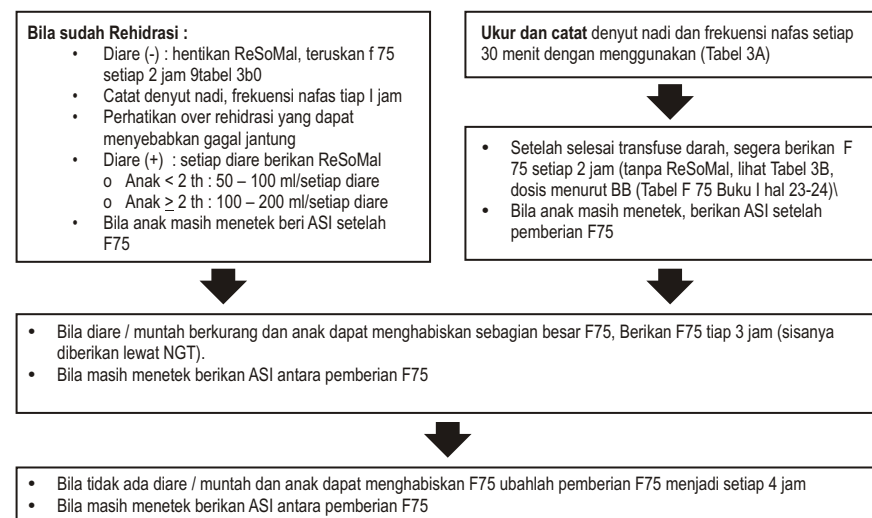
Severe acute malnutrition atau malnutrisi akut berat (MAB), atau disebut juga gizi buruk akut, adalah keadaan dimana seseorang anak tampak sangat kurus, ditandai dengan BB/PB < - 3 SD dari median *WHO child growth standard*, atau didapatkan edema nutrisional, dan pada anak umur 5-59 bulan Lingkar Lengan Atas (LLA) < 110 mm.¹²

Anak dengan gizi buruk mempunyai mortalitas yang tinggi dan masalah besar dalam menangani penderita gizi buruk adalah belum ditemukannya strategi yang efektif dalam skala yang luas untuk mencegah kematian karena gizi buruk. Perawatan di rumah sakit banyak mempunyai keterbatasan dan seringkali meningkatkan mortalitas dan morbiditas karena daya tahan tubuh yang rendah pada anak gizi buruk menyebabkan mudahnya penularan berbagai penyakit.¹² Diare dan dehidrasi seringkali terjadi pada anak dengan gizi buruk. Didapatkan bahwa LLA merupakan kriteria diagnostik yang lebih akurat dibandingkan BB/PB karena LLA lebih sedikit terpengaruh dengan pengukuran hidrasi pada anak gizi buruk.¹³

Pemberian resusitasi cairan pada anak dengan gizi buruk sesuai dengan rekomendasi WHO adalah cairan isotonik half-strength Darrows/5% dextrose (HSD/5D) atau Ringer Laktat dengan *dekstrose* 5% (RLD 5%). Tatalaksana ini sudah diadaptasi oleh Depkes RI seperti tercantum pada gambar 1.¹⁴

Suatu penelitian fase II yang secara random membandingkan resusitasi cairan dengan cairan isotonik HSD/5D dan RL serta sekelompok kecil yang lain diberikan albumin 4,5% memberikan hasil yang tidak berbeda secara statistik dalam hal mortalitas, tetapi pada parameter yang lain memperlihatkan hasil RL lebih baik dibanding HSD/5D. Subyek





Gambar 1. Pemberian Cairan dan Makanan untuk Stabilisasi¹⁴

Simpulan

Anak dengan malnutrisi (obesitas atau gizi buruk) mempunyai morbiditas dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan anak normal karena pada kedua kondisi tersebut mempunyai daya tahan tubuh lebih rendah dan komorbiditas yang spesifik yang berhubungan dengan obesitas atau marasmus.

Belum ada satu cara pasti untuk menentukan hidrasi cairan pada anak obesitas maupun marasmus, sehingga terapi cairan pada obesitas dan marasmus harus sangat berhati-hati. Terapi cairan pada obesitas memakai perhitungan berat badan ideal yang diperkirakan berdasarkan tinggi badannya, walaupun masih mungkin terjadi risiko hipovolemik karena kesulitan menentukan kebutuhan cairan secara pasti. Demikian pula pada kondisi marasmus, tubuh tidak bisa menerima jumlah cairan yang berlebihan sehingga penanganan resusitasi cairan dan jenis cairan intravena yang digunakan mempunyai tatalaksana yang berbeda dengan anak normal.

Daftar Pustaka

1. Adelman RD, Solhaug MJ. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2000: 189–227.
2. Wells JC, Williams JE, Chomtho S, Darch T, Grijalva-Eternod C, Kennedy K, Haroun D, Wilson C, Cole TJ, Fewtrell MS. Pediatric reference data for lean tissue properties: density and hydration from age 5 to 20 y. Am J Clin Nutr. 2010;91(3):610–8.
3. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN (supplement). 2002;26(2):1SA–138SA.
4. Manz F. Hydration in children. J Am Coll Nutr. 2007;26(5 Suppl):562S–9S
5. Kushartono H. Terapi cairan dan elektrolit pada anak. Dalam Naskah Lengkap Continuing Education IKA XXXVI FK UNAIR / RSUD Dr. Soetomo. Surabaya 29–30 Juli 2006.
6. Sjarif DS. Obesitas pada anak. Dalam : Sjarif DS, Lestari ED, Mexitalia M, Nasar SS. Buku Ajar Nutrisi dan Penyakit Metabolik jilid I. Jakarta : Badan Penerbit IDAI. 2011: 230–44
7. Bechard LJ, Rothpletz-Puglia P, Touger-Decker R, Duggan C, Mehta NM. Influence of obesity on clinical outcomes in hospitalized children: a systematic review. JAMA Pediatr 2013;111:1–7.
8. Jesuit C, Dillon C, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, Lenders CM.A.S.P.E.N. clinicalguidelines: nutrition support of hospitalized pediatric patients with obesity. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34(1):13–20.

9. Goh VL, Wakeham MK, Brazauskas R, Mikhailov TA, Goday PS. Obesity is not associated with increased mortality and morbidity in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(1):102–8.
10. Raza N, Benotti PN. Nutrition in critically ill obese patients. *Crit Care Clin* 2010;26:671–8
11. Nelson J, Billeter AT, Seifert B, Neuhaus V, Trentz O, Hofer CK, Turina M. Obese trauma patients are at increased risk of early hypovolemic shock: a retrospective cohort analysis of 1,804 severely injured patients. *Crit Care*. 2012 May 8;16(3):R77.
12. Susanto JC, Mexitalia M, Nasar SS. Malnutrisi akut berat dan terapi nutrisi berbasis komunitas. Dalam : Sjarif DS, Lestari ED, Mexitalia M, Nasar SS. *Buku Ajar Nutrisi dan Penyakit Metabolik* jilid I. Jakarta : Badan Penerbit IDAI. 2011: 128–64
13. Mwangome MK, Fegan G, Prentice AM, Berkley JA. Are diagnostic criteria for acute malnutrition affected by hydration status in hospitalized children? A repeated measures study. *Nutr J*. 2011;13;10:92. doi: 10.1186/1475-2891-10-92.
14. Direktorat Gizi Dirjen Bina Gizi dan KIA Kemenkes RI. *Bagan tatalaksana anak gizi buruk*. Buku I. Edisi 6. Jakarta: Kemenkes RI. 2011
15. Akech SO, Karisa J, Nakamya P, Boga M, Maitland K. Phase II trial of isotonic fluid resuscitation in Kenyan children with severe malnutrition and hypovolemia. *BMC Pediatr*. 2010 Oct 6;10:71.
16. Picot J, Hartwell D, Harris P, Mendes D, Clegg AJ, Takeda A. The effectiveness of interventions to treat severe acute malnutrition in young children: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16(19):1–316.