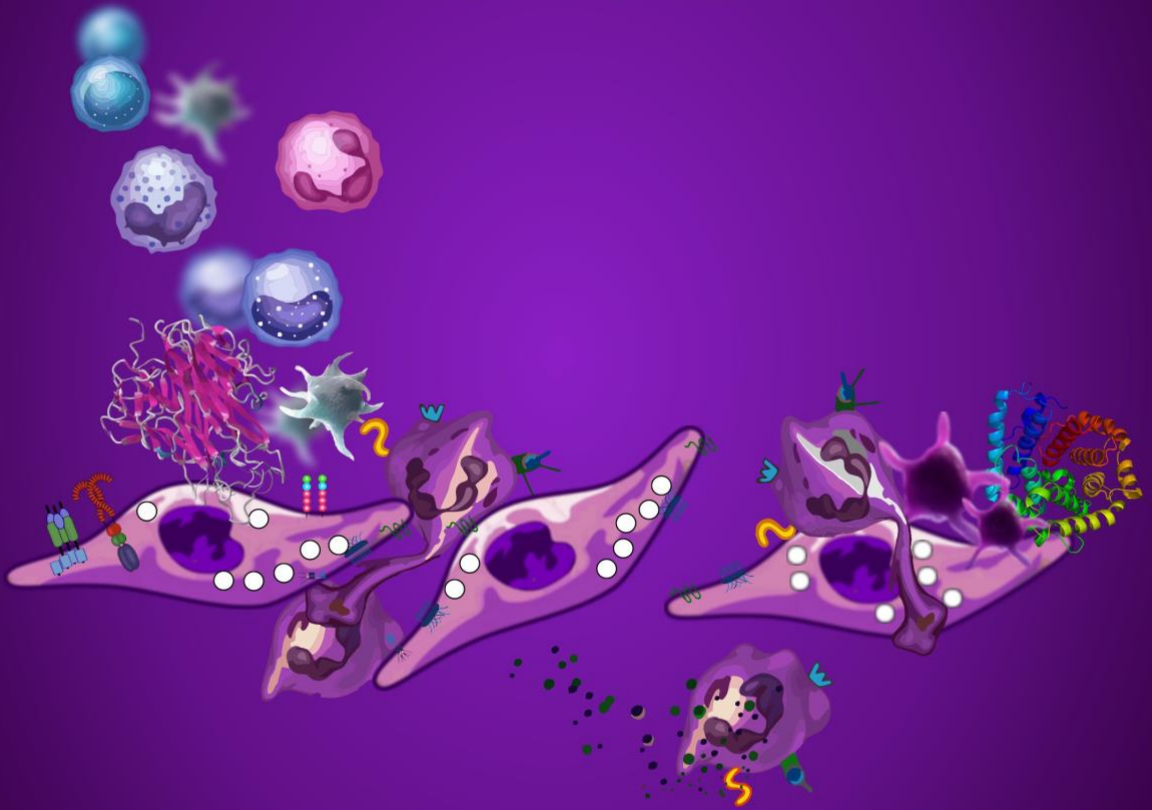


Sepsis luka bakar

Masalah lama, tata laksana strategis berdasarkan bukti terkini



Yefta Moenadjat

Sepsis luka bakar:
Masalah lama, tata laksana strategis berdasarkan bukti terkini

Editor:
Yefa Moenadjat

Departemen Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
2022

Sepsis luka bakar:
Masalah lama, tata laksana strategis berdasarkan bukti terkini

Editor:
Yefra Moenadjat

ISBN 978-623-97018-1-9 (PDF)



© Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang
2022
Diterbitkan oleh
Departemen Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
JI Diponegoro 71, Jakarta 10430
Tel/Faks + 62 21 3100050
E-mail: bedah@fkui.ac.id

Kata Pengantar

Assalamu ‘alaikum wr. wb.

Sepsis luka bakar bukanlah masalah baru, melainkan masalah lama masih merupakan isu utama pada luka bakar kritis yang hingga kini masih diikuti mortalitas tinggi. Oleh karena itu, penulis kembali mengangkat masalah lama ini dan mengulasnya melalui pendekatan biomolekuler untuk memberikan gambaran akar masalah di tingkat sel/molekul dan menjadi dasar strategi tata laksana. Masalah yang dihadapi khususnya luka bakar kritis dengan karakteristik spesifik di Indonesia; datang dengan keterlambatan untuk berbagai alasan (sosial, ekonomi, budaya dan geografis) merupakan ciri tersendiri yang tidak ada kesamaannya dengan populasi di belahan bumi manapun, bahkan di negara tetangga yang setara dengan Indonesia. Identifikasi masalah sangat penting dalam tata laksana yang intinya menyasiasi faktor–faktor yang dapat dimodifikasi, hingga penderita terhindar dari sepsis dan memberi keluaran yang baik, yaitu sintas.

Buku ini merupakan pembaruan buku kami sebelumnya, yaitu Luka Bakar: Masalah dan Tata laksana (2007) yang difokuskan pada masalah utama pada fase akut yaitu syok luka bakar yang berlanjut sebagai sepsis. Topik–topik pada buku ini merupakan masalah di seputar sepsis yang berkembang sejak fase akut dan saling berkaitan, disampaikan berdasarkan pengalaman mengelola lebih dari 1800 kasus luka bakar sejak 1998. Masalah–masalah ini diungkap dan disajikan berikut kajian berbasis bukti terkini. Harapannya, buku ini akan bermanfaat bagi mereka yang bertugas menolong penderita luka bakar kritis yang berpotensi besar mengalami sepsis luka bakar dan memberi keluaran menurunnya mortalitas.

Semoga buku ini bermanfaat.

Wassalamu ‘alaikum wr. wb.

Yefta Moenadjat

Kontributor

DR. Inge Permadhi, dr. SpGK.

DR. Samuel Oetoro, dr. SpGK

DR. Fiastuty Witjaksono, dr. SpGK

Tantani Soegiman, dr. SpAnKIC

DR. Yeftha Moenadjat, dr. SpBP(K)

Daftar Isi

	Halaman
Kata pengantar	i
Kontributor	ii
Daftar isi	iii
1 Pendahuluan	1
2 Patomekanisme kerusakan jaringan pascacedera termal	5
3 Respons inflamasi	12
4 Kerusakan sel pascacedera termal	26
5 Sindrom respons inflamasi sistemik	43
6 Imunosupresi yang diinduksi sepsis	50
7 Disfungsi-kegagalan multiorgan	58
8 Tata laksana	79
9 Tata laksana pemberian cairan	81
10 Monitor perfusi	94
11 Modulasi sistem metabolisme	112
12 Perawatan Intensif	118
13 Tata laksana nutrisi	123
14 Medikamentosa	131
15 Tata laksana luka	145
16 Penyulit hipermetabolisme	154
17 Penutup	158

Dilengkapi dengan 75 gambar (ilustrasi Yefra Moenadjat)

1. Pendahuluan

Yefta Moenadjat

Angka mortalitas tinggi masih menjadi isu utama pada penderita luka bakar kritis (luka bakar berat dengan luas melebihi 25% luas permukaan tubuh) di Indonesia. Berbagai upaya yang dilakukan menunjukkan perbaikan layanan, namun angka mortalitas pada kelompok kasus ini tetap tinggi. Berbagai alasan dikemukakan, antara lain keterlambatan tata laksana baik bersumber pada aspek penderita (faktor kultural, faktor sosio-ekonomi), aspek geografi, dan aspek tata laksana medis. Kesemuanya menjadikan karakteristik spesifik Indonesia yang tidak dijumpai di negara lain; bahkan di negara tetangga dekat serumpun dalam bilangan regional (negara-negara ASEAN) dan juga tidak di negara yang memiliki banyak kesamaan dalam berbagai aspek dengan populasi di Indonesia seperti di Vietnam, Kambojia, dan Cina. Faktor-faktor yang berada di ranah penderita sebagaimana disebutkan tergolong pada faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor tata laksana yang menyangkut masalah medis merupakan faktor yang dapat dimodifikasi melalui pemahaman tentang faktor-faktor yang berpotensi berkembang menjadi penyulit dan tata laksana berorientasi pada masalah pada tiap individu yang tentunya tidak bersifat protokoler. Tersedianya fasilitas layanan kesehatan berorientasi pada masalah kritis pada penderita luka bakar juga demikian memprihatinkan. Layanan luka bakar memerlukan fasilitas memadai, namun kurang mendapat perhatian dari pengelola rumah sakit karena perawatan luka bakar memerlukan biaya tinggi. Sepsis sebagai salah satu penyulit yang kerap dijumpai pada luka bakar kritis kerap disebut-sebut sebagai penyebab utama kematian pada luka bakar kritis. Di satu sisi, sepsis ini terkesan menjadi suatu pembenaran mengenai penyebab kematian yang tidak dapat dijelaskan, di sisi lain, sepsis luka bakar memiliki karakteristik berbeda dengan sepsis yang timbul pada entitas selain luka bakar – dan dapat dicegah bila semua masalah yang berpotensi memicu respons inflamasi yang mengarah pada sepsis luka bakar dapat teridentifikasi sejak awal, dan ditatalaksana secara tepat. Pengetahuan-pemahaman-penguasaan masalah pada luka bakar – khususnya masalah yang berpotensi berkembang menjadi sepsis luka bakar – merupakan kunci keberhasilan tata laksana. Dengan demikian, pemahaman mengenai patomekanisme yang terjadi pada luka bakar kritis dan faktor-faktor yang

memengaruhi sangat diperlukan oleh setiap klinisi yang menangani luka bakar kritis.

Pada bab berikutnya dijelaskan patomekanisme gangguan yang terjadi pada luka bakar – khususnya luka bakar kritis – ditinjau dari aspek seluler dan molekuler yang mendasari proses berkembangnya sepsis luka bakar sebagai suatu rangkaian yang saling memengaruhi satu dengan lainnya saling bertimbal memberi gambaran yang disebut sebagai kaskade sepsis (pada beberapa literatur disebut sebagai efek domino¹ pascatrauma). Sepsis luka bakar ini tidak lain adalah suatu bentuk respons inflamasi sistemik membentuk suatu sindrom terutama disebabkan kerusakan jaringan yang dijumpai jauh lebih awal dibandingkan sepsis akibat sebab selain luka bakar yang umumnya timbul akibat infeksi; namun, tidak dijumpai perbedaan proses dan peristiwa yang terjadi dengan sepsis akibat bakteri, virus (Dengue, SARS dan Covid-19), parasit maupun jamur; sebagaimana diuraikan pada konsep Bone mengenai respons inflamasi sistemik.^{1,2}

Sindrom ini dipicu dan merupakan kelanjutan syok luka bakar serta kerusakan jaringan. Berkembang dan perjalanan penyakit tidak dapat dibedakan dengan sepsis akibat penyakit infeksi lainnya, demikian pula sindrom pascasepsis^{3,4} yang menyertainya – bahkan dijumpai lebih lama. Berdasarkan fakta ini, selain atribut seberat-berat trauma, luka bakar kerap disebut *devastating injury* yang menimbulkan derita tiada akhir bagi penderitanya.²

Oleh karena itu, mengenali perangai cedera termal, perjalanan penyakit dan setiap aspek yang memengaruhinya sangat diperlukan. Penulis mencoba merangkumnya dalam buku ini dimulai dengan penjelasan patomekanisme sepsis luka bakar. Patomekanisme yang diuraikan berorientasi pada kerusakan pascacedera termal karena kasus luka bakar akibat api dan air/minyak panas menempati urutan pertama sebagai kasus terbanyak di Indonesia. Kerusakan jaringan akibat paparan terhadap suhu ekstrem rendah (*frostbite*), zat kimia (alkali/asam) dan listrik baik tegangan tinggi yang digunakan pada instalasi untuk digunakan di rumah tangga maupun saluran udara tegangan ekstra tinggi (SUTET) memiliki karakteristik tertentu dan memiliki kekhususan masing-masing tidak dibahas secara detail di buku ini. Dengan memahami patomekanisme ini, identifikasi dan pengenalan masalah, pemahaman mengenai apa yang seharusnya dilakukan untuk mengatasi masalah akan memberikan keluaran yang baik berupa turunya mortalitas luka bakar kritis.

Diperlukan pikiran terbuka dan *out of the box* disertai pemikiran kritis didasari pengetahuan mendalam mengenai hal-hal yang terjadi di tingkat jaringan, sel, bahkan molekul untuk dapat memahami patomekanisme. Dengan demikian, dapat dipahami bahwa tujuan tata laksana berorientasi masalah ini merupakan langkah-langkah strategis yang diterapkan sebagai upaya pencegahan sepsis luka bakar, yang pada saatnya akan diikuti penurunnya mortalitas luka bakar kritis diikuti proses penyembuhan.

2. Patomekanisme kerusakan jaringan pada cedera termal

Yeffa Moenadjat

Perkembangan sepsis luka bakar diawali sejak kesempatan pertama pascapaparan cedera termal. Proses inflamasi yang timbul sebagai respons tubuh terhadap cedera menjadi titik awal. Hal yang perlu mendapatkan perhatian adalah, proses inflamasi merupakan suatu bentuk respons awal alami yang bersifat lokal dan konstruktif tujuannya adalah eliminasi zat/bahan yang merusak dan jaringan yang mengalami kerusakan untuk memungkinkan proses selanjutnya, yaitu fibroplasia dan maturasi. Bila respons inflamasi terjadi berlebihan mencakup ranah sistemik tidak terkendali, maka proses fibroplasia bahkan maturasi tidak akan pernah berlangsung; sifatnya destruktif menimbulkan penyulit jangka pendek maupun jangka panjang yang berakhir dengan kegagalan sel/organ diikuti mortalitas. Karenanya, pengenalan (identifikasi) masalah terkait proses inflamasi awal yang mengalami kecenderungan berubah menjadi sistemik dan tidak terkendali menjadi sangat mendasar dalam pencegahan sepsis luka bakar; untuk dapat ditatalaksana secara tepat. Pada bab ini diuraikan sepiintas patomekanisme yang berlangsung pascapaparan cedera termal.

Pascapaparan pada sumber dengan suhu ekstrem tinggi, terjadi terlepasnya ikatan hidrogen yang mempertautkan molekul–molekul hingga molekul–molekul protein terurai. Suhu ekstrem menyebabkan terurainya rangkaian asam amino yang membentuk rantai polipeptida hingga terjadi penguraian struktur primer, sekunder, tersier dan kuartener; atau disebut terjadi denaturasi protein. Fenomena ini dikenal secara praktis sebagai proses koagulasi protein. Koagulasi protein sel/jaringan tubuh manusia terjadi bila terpapar pada suhu di atas 120°F atau 48,9°C. Derajat kerusakan sangat ditentukan oleh ketinggian suhu (atau sebaliknya, kerendahan suhu) sumber, lamanya kontak dengan sumber, dan ketebalan kulit. Untuk ketebalan kulit, dapat dipahami derajat kerusakan pada pediatrik akan berbeda dengan dewasa pascapaparan dengan sumber dengan ketinggian suhu yang sama, karena rasio ketebalan kulit pediatrik dengan dewasa adalah 0,72.¹ Dengan demikian, pada kasus pediatrik diperlukan suhu lebih rendah 3–4°C untuk mendapatkan kedalaman yang sama dengan dewasa. Pada satu subjek dewasa, dengan ketebalan kulit berbeda di beberapa lokasi di tubuh, diperoleh derajat kerusakan berbeda pula.

Hal yang tidak kalah penting untuk dicermati adalah penyebaran efek termal. Daerah kontak dengan sumber akan mengalami kerusakan paling berat. Namun, energi termal akan didistribusikan ke kulit/jaringan sekitar secara sentrifugal (menjauhi titik kontak, pada beberapa literatur disebutkan secara radial) hingga energi termal mencapai titik terendah untuk menimbulkan daya rusak. Jackson (1953)² memperkenalkan suatu model luka bakar yang sangat memudahkan pemahaman fenomena ini.

Pada model luka bakar Jackson seperti terlihat pada gambar 1 di atas, daerah kontak mengalami koagulasi selanjutnya disebut zona koagulasi. Zona koagulasi bersifat nonvital akan mengalami lisis (nekrosis) dalam beberapa saat (umumnya di atas 48 jam) sehingga zona ini disebut juga zona nekrosis. Efek termal yang dijajarkan ke jaringan sekitar (meluas di permukaan atau melibatkan jaringan yang lebih dalam) menyebabkan perubahan sama dengan zona koagulasi, namun dengan derajat lebih ringan. Hal ini dapat dipahami karena suhu yang dijajarkan semakin rendah karena diserap oleh jaringan yang telah dilaluinya. Struktur protein mengalami kerusakan, namun mungkin hanya berupa penguraian struktur kuaterner (atau, struktur tersier) namun tidak struktur sekunder bahkan primer. Penguraian struktur ini menyebabkan terganggunya fungsi protein. Tergantung jaringan, struktur protein fungsional (misal, protein transpor), atau struktural (pembentuk membran sel, kanal ion), protein integral baik terkonyugasi maupun tidak terkonyugasi akan mengalami gangguan. Dampak sesaat yang dapat diamati adalah terhentinya aliran sirkulasi dan perfusi di daerah tersebut. Di dalam pembuluh darah terbentuk trombus (baik mikro maupun makro) dan terhentinya aliran hingga zona ini disebut zona stasis (stasis yang dimaksud adalah stasis aliran sirkulasi, *no flow phenomenon*).

Bila dalam waktu lebih dari 48 jam sirkulasi mikro tidak mengalami perbaikan, maka zona ini akan mengalami kerusakan sebagaimana terjadi pada zona pertama –koagulasi, atau dengan kata lain terjadi perluasan/pendalaman zona koagulasi.

Peristiwa dimaksud termasuk kategori konversi luka, ^{Error! Reference source not found, Error! Reference source not found.} awalnya luka bakar dengan luas misal 10% menjadi 11–12% atau bahkan lebih; luka bakar dengan kedalaman dermal superfisial pada saat dipresentasi awal menjadi dermal dalam atau bahkan menjadi seluruh ketebalan kulit. Terminologi yang kerap digunakan untuk bertambah dalamnya luka bakar adalah degradasi luka. Konversi luka juga mencakup perubahan eskar yang pada

kesempatan awal berupa eskar kering menjadi basah karena proses lisis. Konversi eskar menjadi fokus pemicu respons inflamasi berlebihan mengawali sepsis luka bakar.

Lepuh

Cedera termal yang menyebabkan kerusakan jaringan dengan kedalaman dermal superfisial (sebelumnya disebut derajat 2A atau dua dangkal) ditandai terbentuknya lepuh (*blister, bulla* jamak *bullae*). Epidermis terlepas dari lapisan dermis menyebabkan proses transudasi berasal dari lapisan dermis. Transudasi ini di klinis merupakan pertanda jaringan vital yang mengalami penurunan (*compromise*). Transudat terakumulasi di ruang yang terbentuk dengan epidermis sebagai atap, disebut lepuh. Transudat mengandung protein–protein plasma dan mediator inflamasi. Seri penelitian Deitch (1983–1992) menjelaskan bahwa cairan transudat merupakan protein yang mengandung *immunologic proteins, antiproteases, acute-phase reactants, carrier proteins*, dan lipoprotein. Zat–zat biologik ini bereperan aktif pada mekanisme imun; merupakan enzim, inhibitor enzim, mediator inflamasi, sitokin, faktor yang menyebabkan supresi fungsi granulosit dan limfosit, serta faktor yang mempromosi fibroblas yang kesemuanya berkontribusi pada konsekuensi fisiologik pada cedera termal. Ada dua kepentingan klinik yang didapat dari penelitian mengenai cairan lepuh tersebut. Pertama, zat–zat yang dikandung oleh transudat yang terdapat pada lepuh menyebabkan proses opsonisasi terhambat. **Error! Reference source not found.** Opsonisasi adalah aksi atau efek *opsonin* yang menyebabkan bakteri lebih cepat mengalami fagositosis. *Opsonin* adalah suatu konstituen serum darah yang membuat sukseptibilitas sel asing meningkat terhadap proses fagositosis. Penguraian yang terjadi memiliki kesamaan dengan suatu entitas klinik yang dikenal dengan epidermolisis bulosa. Pada luka bakar, penguraian terjadi akibat paparan pada suhu tinggi, sedangkan epidermolisis bulosa merupakan akibat proses antigen–antibodi.⁵ Terhambatnya opsonisasi dengan sendirinya diikuti meningkatnya kemungkinan berkembangnya sepsis luka.⁶ Kedua, terhambatnya fungsi fibroblas. Dengan terhambatnya proliferasi fibroblas (proliferasi fibroblas merupakan proses yang mengawali fase fibroplasia, fase kedua penyembuhan luka) dan proses reepitelialisasi, dengan konsekuensi terhambatnya proses penyembuhan luka (*delayed wound healing*) yang berlanjut menjadi luka kronis dan diikuti konsekuensi parut yang tidak baik (hipertrofik,

kontraktur dan keloid) di kemudian hari.^{Error! Reference source not found.} Pada perkembangan sepsis, kepentingan pertama perlu mendapat perhatian mendalam dan perlu ditatalaksana dengan tepat.

Eskar

Eskar adalah jaringan kulit/jaringan di bawah kulit yang mengeras sebagaimana layaknya kulit sepatu. Tergantung penyebab (sumber trauma), berbagai jenis eskar dapat dijumpai di klinik. Eskar yang terbentuk akibat paparan terhadap api atau air/minyak panas umumnya kering, sedangkan paparan zat kimiawi yang bersifat alkali menyebabkan eskar basah, licin menyerupai sabun akibat proses persabunan (saponifikasi) protein. Paparan terhadap zat kimiawi yang bersifat asam kuat menyebabkan nekrosis, lisis dan lebih kering dengan warna gelap. Eskar yang terbentuk akibat arus tegangan listrik tinggi umumnya berbentuk karbonisasi, hitam dan kering.

Akibat terurainya molekul–molekul protein ini, integritas sel terganggu hingga terjadi penguraian membran sel diikuti keluarnya organela sel. Fenomena ini dikenal sebagai proses lisis sel, yang diikuti nekrosis sel. Nekrosis tidak terjadi serta merta, namun beberapa saat (>48 jam pascacedera). Lisis sel yang terdiri komponen lipid dan protein membentuk senyawa lipid–protein (*lipid–protein complex*, LPC) yang sebelumnya dikenal dengan sebutan toksin luka bakar (*burn toxin*). Produk lisis sel inilah yang menjadi titik awal respons inflamasi sistemik tidak terkendali.

Penelitian Algöwer dkk (2008) membuktikan demikian toksiknya zat ini dan menyebutnya sebagai *pernicious effector in burns*. Kata *pernicious* digunakan menjelaskan zat ini bersifat *highly injurious or destructive: tending to a fatal issue*. Pada penelitian sebelumnya, mereka berhasil melakukan identifikasi LPC dari serum penderita luka bakar. Penelitiannya terakhir merupakan kelanjutan penelitian sebelumnya, dimulai secara sederhana dengan menyuntikkan homogenat yang berasal dari serum yang diambil di bawah kulit terbakar dan kulit normal. Saat homogenat berasal dari serum yang diambil di bawah kulit terbakar disuntikkan, tikus tampak sakit berat.⁷ Studi tersebut dilanjutkan dengan melakukan pemeriksaan serum yang diambil dari daerah luka bakar dan daerah nonluka bakar ('normal').

Pada serum yang diambil dari daerah nonluka bakar, diperoleh homogenat yang memberi gambaran pita tunggal terdiri dari protein natif. Saat homogenat ini disuntikkan dan tikus tetap bertahan hidup. Serum yang diambil dari daerah luka bakar memberi gambaran pita ganda. Saat disuntikkan homogenat pita pertama, tikus bertahan hidup meski tampak tidak sekuat tikus normal, namun saat disuntikkan homogenat yang berasal dari pita kedua didapatkan seluruh tikus mati. Studi tersebut menunjukkan perubahan pada sel-sel darah merah dan hepatosit melalui pemeriksaan mikroskop elektron. Dijumpai perubahan morfologi sel darah merah (ekinososis) dan pembentukan *bleb* (bula) pada membran sel hepatosit disertai perubahan sitoplasma dengan terbentuknya vakuol-vakuol. Pembentukan vakuol juga ditunjukkan pada mitokondria. Semua perubahan ini menunjukkan apoptosis pascapaparan LPC yang menggambarkan toksisitas LPC setara dengan toksin *phalloidin* (toksin poten yang kerap digunakan sebagai standar dalam membandingkan toksisitas suatu zat).⁷ Temuan ini memberi warna baru dalam penjelasan mengenai penyebab *organ failure* pada luka bakar yang selama ini selalu dikaitkan dengan bakterimia (sepsis).

Zona ketiga adalah zona hiperemia. Di zona ini berlangsung respons inflamasi dan akan diuraikan pada bab berikutnya. Pada kasus pediatrik dan kasus luka bakar kritis, zona hiperemia mencakup area luas (sistemik).¹ Isu mengenai keterlibatan sistemik inilah yang berkontribusi pada perkembangan sepsis luka bakar.²

3. Inflamasi: respons tubuh pascacedera termal

Yefta Moenadjat

Inflamasi merupakan suatu respons tubuh terhadap suatu cedera, termasuk cedera termal. Respons ini di fase awal merupakan proses alami penting yang bertujuan melakukan eliminasi materi asing/jaringan rusak yang memicu kerusakan lebih lanjut (*injurious matter*), toksik dan infeksius, agar proses selanjutnya berlangsung untuk tujuan restitusi – regenerasi jaringan (fibroplasia, dan selanjutnya maturasi. Esensi dari proses inflamasi adalah *debridement*, berlangsung melalui fagositosis materi asing/jaringan rusak maupun toksik dan infeksius. Berikut diuraikan proses mendasar suatu respons inflamasi yang terjadi pascacedera termal dengan penekanan pada hal-hal yang berpotensi sebagai titik awal perkembangan sepsis untuk dapat menjelaskan bagaimana sepsis luka bakar berkembang.

Proses yang mengawali respons inflamasi pascacedera termal adalah aktivasi endotel. Endotel teraktivasi oleh sebab apapun, termasuk trauma, infeksi (bakteri, virus, parasit, dan jamur), hipoksia/iskemia, benda asing/alergen, dan jaringan rusak. Rangsang yang ditimbulkan oleh sebab apapun sebagaimana disebutkan akan menyebabkan endotel teraktivasi. Aktivasi diawali penyampaian sinyal ke Weber Palade *bodies* diikuti dilepaskannya *platelet selectin* (P selectin); suatu mediator (paling) awal.¹

Rangsang juga diteruskan melalui aktivasi *nuclear factor kappa beta* (NF κ B) yang selanjutnya akan merangsang inti sel mengaktivasi *messenger RNA* (mRNA) yang membentuk dan melepaskan beberapa mediator inflamasi awal seperti *endothelial selectin* (E selectin), *endothelial intercellular adhesion molecule* (ICAM), *platelet endothelial cells adhesion molecules* (PECAM), beberapa jenis sitokin awal seperti interleukin 1 (IL₁), interleukin 8 (IL₈), dan *tissue factor*. Mediator–mediator inflamasi awal ini merupakan zat kemoatraktan yang dilepaskan endotel mengundang trombosit dan leukosit.^{1–6} Interaksi ketiga sel (endotel–trombosit–leukosit) menjadi dasar peristiwa–peristiwa berikutnya dalam respons inflamasi yang berpotensi berkembang sebagai sepsis luka bakar.

Proses selanjutnya, terjadi perubahan–perubahan pada ketiga sel yang diuraikan berikut ini.

Perubahan endotel

Endotel mengalami perubahan fisik dan fungsi. Permeabilitas endotel meningkat (selanjutnya disebut hiperpermeabilitas endotel, menggantikan terminologi hiperpermeabilitas kapiler – atau peningkatan permeabilitas kapiler – yang dianut selama ini) terlihat dari semakin banyak vakuol (*caveolae*) terbentuk di perifer.^{1,7–10} Pembentukan vakuol yang bertambah memfasilitasi migrasi leukosit melalui jalur transseluler (lihat inset yang menjelaskan/menggambarkan berbagai jalur dengan jaras yang memfasilitasi suatu zat melintas sawar (*barrier*) endotel.^{1,7–10}

Berbagai jalur perpindahan substrat melintas sawar (*barrier*) endotel. Secara fisiologis, beberapa substrat dengan kelarutan berbeda melintas sawar endotel melalui jalur berbeda. Zat terlarut dalam air akan melintas sawar melalui jaras akuafilik, yaitu jalur paraseluler. Zat terlarut dalam lipid melintas sawar endotel melalui jaras lipofilik, yaitu jalur transseluler. Glukosa dan berbagai asam amino melintas sawar melalui ikatan dengan protein transpor, yaitu jalur transseluler. Beberapa zat vital melintas sawar endotel melalui jalur transistosis. Insulin dan transferin memerlukan peran jaras pompa untuk melintas sawar, misalnya pompa natrium, kanal kalium, dsb). Albumin dan protein plasma melintas sawar endotel melalui jaras transistosis adsorptif. Monosit dan liposom melintas sawar endotel melalui jaras transistosis dengan mediasi sel.

Hiperpermeabilitas endotel pada pemeriksaan menggunakan *transmission electron microscope* (TEM) yang menunjukkan vakuol–vakuol di tepi endotel mengindikasikan migrasi leukosit melalui jaras transistosis. Perubahan ini terutama dapat diamati pada pembuluh kapiler.

Perubahan endotel lebih lanjut adalah terurainya *cell-to-cell junctions* sebagaimana dijumpai pada respons inflamasi pada infeksi bakterial (sepsis).^{3,4,11–13} Ikatan antar sel (*cells-to-cells junction*) terurai menyebabkan terbentuknya celah lebar antar sel. Terbentuknya celah memungkinkan leukosit mengalami migrasi di celah antar sel (paraseluler). Dengan terbentuknya celah, selain migrasi leukosit juga terjadi perpindahan cairan dari kompartemen intravaskular ke jaringan interstisium. Lebih lanjut, penelitian kami menunjukkan bahwa *tight junction* (TJ) ikut terurai – tidak semata *adherence junction* (AJ) – terbukti dengan terurainya molekul–molekul adhesif pembentuk TJ, yaitu occludin disamping VE–cadherin (molekul adhesif pembentuk AJ).

Sel-sel endotel dipertautkan satu dengan lainnya oleh tiga jenis *cell-to-cell junction*, yaitu *tight junctions* (di sisi apikal), *adherence junction* (AJ) dan *gap junction* (GJ) di sisi basal. TJ berperan mempertahankan sistem sawar (*barrier*) sesuai dengan atributnya: *tight* (kedap); AJ lebih berperan pada perlekatan antar sel (pada sel epitel lain selain endotel disebut desmosom) dan GJ berfungsi sebagai komunikasi antar sel (*cells-to-cells crosstalk*). Hubungan antar molekul *junctions* terpelihara melalui suatu bentuk ikatan dinamis (tidak bersifat rigid) melalui ikatan hidrogen (*hydrogen bound*) dan ikatan protein (*protein bound*) yang sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti oksigen dan berbagai mediator inflamasi. Hubungan molekul terurai pada hipoksia, efek termal, dan peran mediator seperti *tumor necrosis factor* (TNF α).^{3,14,15}

Endotel melekat pada jaringan dibawahnya (membrana basal yang dibentuk oleh fibril kolagen dan asam hialuronat) melalui suatu pertautan yang disebut *cell-to-extracellular matrix* (ECM) yang diselenggarakan oleh *focal adhesion* (pada sel epitel disebut hemidesmosom) dengan molekul utamanya integrin.¹⁶⁻¹⁹

Keempat *junctions* terhubung dengan rangka sel (*actin filament*) dan penelitian terkini menunjukkan bahwa regulasi *junctions* ini sangat dipengaruhi oleh sinyal yang dikirim oleh reseptor-reseptor di permukaan sel, yaitu glikokaliks.¹⁹⁻²¹ Reseptor-reseptor yang merupakan protein permukaan menyampaikan sinyal ke dalam sel melalui rangka sel (filamen actin) yang diteruskan ke hubungan antar sel (*cell-to-cell* dan *cell-to-extracellular matrix junctions*)²²⁻²⁷ menggambarkan peran sentral glikokaliks sebagaimana diilustrasikan pada gambar berikut. Penelitian terkini menunjukkan terganggunya peran glikokaliks endotel sebagai regulator terkait kerusakan endotel pada sepsis.²⁸⁻³⁰

Penelitian *cell junctions*

Penelitian kami pada luka bakar kritis menemukan terurainya TJ dan AJ pada pembuluh besar (arteri perforator dan vena komunikantes) disamping kapiler. Dengan demikian skala masalah jauh lebih serius dibandingkan hanya penguraian *junctions* di pembuluh kapiler semata. Lebih lanjut dijumpai bahwa penguraian kedua *junctions* (ekspresi occludin untuk merepresentasikan TJ dan ekspresi VE-cadherin untuk merepresentasikan AJ) di daerah luka bakar tidak berbeda bermakna dengan penguraian kedua *junctions* di daerah nonluka bakar pada penderita yang sama; mengindikasikan penguraian *junctions* (atau dengan kata lain, disfungsi endotel) bersifat sistemik.³¹ Masalah lebih lanjut, integritas endotel yang digambarkan melalui kesegaran/kesinambungan endotel terganggu demikian berat, sebagian endotel terlepas dari membrana basalis yang merupakan matriks ekstraseluler; sejalan dengan penelitian Demling (2005).³² Temuan ini bersifat ireversibel serupa dengan sepsis akibat nonluka bakar yang dapat dijumpai dalam 24 jam pertama pascacedera termal.

Kerusakan matriks ekstraseluler

Demling (2005) menunjukkan terjadinya kerusakan matriks ekstraseluler yang terdiri dari gangguan integritas fibril kolagen dan hialuronat pascacedera termal. Koagulasi kolagen pada matriks menyebabkan hilangnya elastisitas jaringan interstisium yang diikuti perubahan permeabilitas jaringan dermis dan keseimbangan tekanan osmotik dan hidrostatis antara intravaskular dengan ekstraseluler.³²

Penelitian-penelitian dalam konteks penyembuhan luka bakar mengungkap terganggunya integritas integrin sebagai penghubung sel dengan matriks ekstrasel, terkait respons inflamasi. Beberapa faktor memengaruhi enzim kinase yang menyebabkan integrasi integrin terganggu antara lain karbondioksida, TNF_{α} dan endotoksin yang berhubungan dengan migrasi monosit pada proses inflamasi.^{16,17,19,33-35}

Pembuluh kapiler dibentuk oleh selapis endotel yang tersusun sedemikian rupa hingga memungkinkan proses pertukaran oksigen dan nutrisi berlangsung. Terdapat tiga jenis kapiler pada tubuh manusia yang sangat berhubungan dengan fungsinya, yaitu kapiler kontinu, fenestrasi, dan sinusoid. Kapiler kontinu ditandai oleh karakteristik berupa kesinambungan sel-sel endotel. Celah antar sel yang secara normal ada memungkinkan proses pertukaran berlangsung. Kapiler jenis ini dijumpai di kulit dan sistem sawar otak (*blood brain barrier*). Jenis kedua, tipe kapiler berfenestrasi yang umumnya dijumpai di. Sebagaimana atributnya, dijumpai lubang-lubang pada sel endotel memungkinkan proses pertukaran. Tipe ketiga memiliki kehususan, dengan membrana basalis inkomplet tidak sebagaimana kedua jenis kapiler yang dijelaskan sebelumnya. Sel-sel endotel pun renggang, memungkinkan fungsi pertukaran berlangsung agresif sebagaimana dijumpai di tubulus ginjal. Berdasarkan pengetahuan ini, perpindahan cairan pada pembuluh kapiler bukan merupakan isu utama, karena perpindahan cairan adalah proses fisiologis.

Isu utama pada kebocoran yang berlangsung di kapiler adalah kebocoran awalnya merupakan respons umum pada inflamasi berupa kontraksi endotel, namun berikutnya berlangsung progresif yang berlangsung lama terkait kerusakan endotel akibat toksin luka bakar, bersifat *leukocyte dependent* dan peningkatan transistosis. Dengan demikian, keempat tipe perubahan endotel pada pembuluh kapiler dapat diamati pada luka bakar. Hal ini menyebabkan terjadinya 'kebocoran' pembuluh kapiler secara progresif.

Perubahan endotel menyebabkan diaktivasinya *inducible nitric oxide* (iNOS) dan supresi *endothelial nitric oxide* (eNOS) menyebabkan demikian banyaknya oksida nitrit diproduksi (oksida nitrit memiliki atribut modulator sepsis), diikuti relaksasi otot polos terutama pada pembuluh darah arteri yang menyebabkan dilatasi. Relaksasi ini mengindikasikan rendahnya resistensi pembuluh sistemik (*systemic*

vascular resistance, SVR) sebagaimana dijumpai pada sepsis, berbeda dengan vasokonstriksi yang diyakini terjadi selama ini. Kondisi ini menjadi salah satu sebab terganggunya sirkulasi pada luka bakar yang berpotensi berkembang sebagai sepsis luka bakar.

Perubahan leukosit

Dengan dilepaskannya mediator inflamasi awal oleh endotel yang bersifat kemoatraktan, leukosit memberi respons terhadap undangan yang diberikan (*tethered*) dengan berputar (*rolling*) dan saling melekat dengan trombosit yang juga terundang mediator yang dilepaskan endotel. Selanjutnya, baik leukosit maupun endotel melepaskan mediator–mediator inflamasi yang memfasilitasi berlangsungnya adhesi (adhesi endotel–leukosit–trombosit) dan selanjutnya migrasi leukosit melintas sawar endotel – ke kompartemen ekstrasvaskular – untuk melakukan fungsi fagositosis.^{34,36,37}

Tergantung penyebab timbulnya respons inflamasi, dijumpai berbagai perbedaan leukosit yang berrespons dan pada saatnya melintas sawar endotel dengan karakteristik berbeda pula.

Pada suatu proses inflamasi, berbagai jenis leukosit terlibat sangat bergantung pada penyebab; meski di klinik dijumpai peningkatan jumlah leukosit di dalam darah yang kerap disebut leukositosis. Hitung jenis leukosit akan memberi arahan bagi klinisi mengetahui kemungkinan penyebab respons inflamasi. Neutrofil aktif terlibat pada respons inflamasi bakterial, infeksi akibat jamur (fungal), dan debris. Monosit aktif pada respons inflamasi akibat dijumpai jaringan luas seperti luka bakar. Eosinofil aktif pada respons inflamasi akibat parasit, alergen dan proses keganasan. Limfosit aktif pada respons inflamasi akibat virus dan reaksi antigen–antibodi. Basofil aktif pada proses inflamasi akibat reaksi alergi.

Pada proses migrasi melintas sawar endotel, neutrofil bermigrasi melalui jalur paraseluler sedangkan monosit bermigrasi melalui jalur transeluler (transitosis). Perubahan endotel bersifat ireversibel karena perubahan disruptif bila migrasi berlangsung melalui jalur paraseluler, namun bersifat reversibel bila migrasi berlangsung melalui jalur transeluler karena tidak menyebabkan disrupsi endotel).^{8,31,38}

Pada luka bakar kritis kedua patologi dapat dijumpai, yaitu peningkatan permeabilitas endotel ditandai peningkatan jumlah *caveolae* mengindikasikan berlangsungnya migrasi monosit – akibat kerusakan jaringan ekstensif pascacedera termal (memberi asumsi kelainan nondisruptif, reversibel) – dan terbentuknya celah endotel disebabkan penguraian *cell-to-cell junctions* mengindikasikan migrasi neutrofil (memberi asumsi kelainan disruptif, ireversibel).

Berdasarkan temuan yang menunjukkan bahwa kedua jenis migrasi dapat dijumpai pada lukabakar, dapat dipahami mengapa respons inflamasi berlangsung demikian hebat pada luka bakar terutama luka bakar kritis.

Perubahan trombosit

Trombosit teraktivasi (pascapelepasan mediator inflamasi endotel) melepaskan beberapa mediator untuk melekat bersama leukosit ke endotel. Namun, pascamigrasi leukosit, trombosit tetap melekat dengan endotel di dalam kompartemen intravaskular mengaktivasi sistem koagulasi. Aktivasi trombosit diikuti proliferasi fibrin yang membentuk jaring-jaring (*network*) menyebabkan terbentuknya bekuan dan trombusis mikro intralumen.³⁹⁻⁴² Pada kasus trauma seperti perlukaan, aktivasi sistem koagulasi ini penting untuk menghentikan perdarahan. Namun, pada proses inflamasi sebagaimana pada luka bakar, aktivasi sistem koagulasi diikuti terbentuknya trombus menyebabkan sirkulasi mikro terganggu. Semakin luas luka bakar, semakin banyak dan semakin besar area yang mengalami trombusis. Hiperkoagulabilitas merupakan karakteristik luka bakar, dan dihadapkan prognosis buruk.

Pembentukan jaring-jaring fibrin intravaskular menyebabkan leukosit dan eritrosit terperangkap. Terperangkapnya eritrosit merupakan suatu konsekuensi logis. Di satu sisi, sekuestrasi cairan menyebabkan defisit volume intravaskular (kerap disebut hipovolemia), di sisi lain terjadi hemokonsentrasi yang hampir tidak pernah dipersoalkan maupun dibahas. Eritrosit terperangkap tidak dapat menjalankan fungsinya sebagai sarana transpor oksigen (dan nutrien lainnya) menyebabkan hipoksia dan kerusakan sel berlanjut (baca bab selanjutnya mengenai kerusakan sel).

Pada trombusis, terjadi aktivasi sistem komplemen yang tujuannya tidak lain menghancurkan gumpalan (trombus) terbentuk. Aktivasi sistem koagulasi dan komplemen menyebabkan resultan berupa suatu kondisi yang dihadapkan pada dua kemungkinan. Kemungkinan pertama, *disseminated intravascular coagulation*

(DIC) yang kerap dijumpai pada luka bakar kritis, atau kemungkinan kedua adalah diastasis hemoragik (lebih banyak dihadapi pada kasus yang mendapatkan resusitasi liberal/masif dan koloid).³⁹⁻⁴²

Edema luka bakar

Bersamaan dengan hiperpermeabilitas endotel untuk tujuan migrasi leukosit baik melalui jalur paraseluler maupun transseluler – cairan terutama plasma mengandung protein keluar dari kompartemen intravaskular dan terakumulasi di ruang interstisium hingga terbentuk edema (disebut edema interstisium).^{32,43,44} Dengan semakin luas luka bakar, semakin banyak cairan plasma mengalami sekuestrasi, disamping edema interstisium terjadi defisit volume intravaskular. Dalam konteks gangguan keseimbangan cairan, isu utama yang kerap dijelaskan adalah hipovolemia. Namun, dalam konteks pendistribusian cairan, selain hipovolemia terjadi pula akumulasi cairan di jaringan interstisium mengindikasikan gangguan keseimbangan distributif sebagaimana dijumpai pada sepsis.⁴⁵

Berbagai teori menjelaskan berlangsungnya sekuestrasi cairan ke jaringan interstisium sebagaimana diuraikan Demling (2005)³² adalah perbedaan tekanan hidrostatik dan osmotik di kedua kompartemen. Cairan yang diberikan untuk tujuan resusitasi mengalami sekuestrasi, termasuk koloid yang memiliki ukuran kurang dari 100A^o, atau memiliki berat molekul (BM) lebih kecil dari 100 kDa. Albumin berukuran 35 A^o dengan BM 65 kDa sebagai komponen utama plasma mengalami sekuestrasi berperan dua arah pada mekanisme pertahanan tekanan osmotik – kerap menjadi fokus utama penelitian di luka bakar – menjelaskan berlangsungnya ‘kebocoran cairan’. Pemberian koloid dengan BM besar – khususnya koloid sintetik yang bersifat isoosmotik maupun hiperosmotik – jelas memperbaiki volume sesaat, namun tidak mengatasi masalah akibat kebocoran yang terjadi; diikuti masalah lanjut akibat koloid yang terperangkap dan memengaruhi tekanan osmotik di jaringan interstisium.⁴⁶

Saffle (2007)⁴⁷ menjelaskan kebocoran cairan agresif pada luka bakar yang disebut fenomena *fluid creep*. Sekuestrasi berlangsung terus secara perlahan namun pasti dan diperberat dengan pemberian cairan kristaloid liberal/agresif untuk tujuan resusitasi. Cairan berlanjut dengan sindrom rongga ketiga. Cairan terkumulasi di rongga ketiga seperti peritoneum yang dilapisi epitel dengan karakteristik sama dengan endotel dan jaringan interstisium paru (edema paru). Edema usus pada fenomena ini menyebabkan tekanan intraabdomen (TIA) meningkat dengan konsekuensi hipertensi intraabdomen hingga sindrom kompartemen abdomen. Edema paru dan sindrom kompartemen abdomen merupakan penyulit awal yang dapat dijumpai dan dihadapkan pada mortalitas tinggi.⁴⁸

Syok luka bakar

Perubahan endotel yang bersifat disruptif, ireversibel dengan penguraian *cell-to-cell junctions* dan *cell-to extraselular matrix junctions* mengindikasikan disfungsi endotel. Hilangnya integritas dan kesegaran endotel sebagai sawar tidak dapat dipertahankan, hingga edema masif (*fluid creep*) merupakan suatu konsekuensi. Defisit volume menyebabkan sirkulasi terganggu mengakibatkan perfusi ke sel/jaringan organ menyebabkan syok. Syok pada luka bakar memiliki karakteristik sebagaimana dijumpai pada sepsis; jauh lebih awal, disertai hemokonsentrasi dan gangguan sistem koagulasi yang memperberat masalah yang dihadapi seorang penderita. Atribut yang tepat untuk karakteristik kompleks ini adalah syok luka bakar.⁴³

4. Kerusakan sel pascacedera termal

Yefta Moenadjat

Cedera termal diikuti gangguan sirkulasi akibat defisit volume dan hemokonsentrasi serta koagulasi mengakibatkan perfusi terganggu (definisi syok: gangguan perfusi). Sel mengalami hipoksia yang bila luput dari identifikasi awal akan berlanjut progresif berakhir dengan apoptosis atau nekrosis yang selanjutnya memicu repons inflamasi lanjut hingga timbul kegagalan organ.

Perubahan sel pada hipoksia

Pada kondisi normoksia, sel mengonsumsi 20–21% oksigen yang didistribusikan pada proses pemompaan jantung pada sirkulasi sistemik. Hipokseミア yang timbul oleh berbagai sebab (kadar oksigen menurun/rendah sebagaimana di ketinggian, sumbatan jalan napas/cedera inhalasi, gangguan pengembangan paru, anemia karena perdarahan, sumbatan pembuluh darah/iskemia maupun karena defisit cairan) akan menyebabkan gangguan penyampaian (*delivery*) oksigen berkurang dan pada akhirnya ambilan (*uptake*) oksigen oleh sel berkurang demikian pula halnya dengan makronutrien (glukosa, lipid, protein). Sel tidak memperoleh oksigen secara cukup disebut hipoksia.

Pada proses awal, hipoksia diikuti perubahan sel adaptif yang bila ditatalaksanai dengan baik, bersifat reversibel. Ketidakterediaan oksigen menyebabkan hipoksia membran sel. Kondisi ini menyebabkan aktivitas protein–protein di permukaan membran, protein integral membran, dan protein struktural membran tidak berfungsi sebagaimana mestinya (normoksia).¹

Glikokaliks sebagai suatu lapisan musin melapisi permukaan sel merupakan salah satu bagian sel yang rentan pada hipoksia. Struktur molekul pembentuk glikoprotein, glikolipid, proteoglikan, hialuronat dan sebagainya sangat sensitif terhadap ketersediaan oksigen untuk dapat berfungsi secara fisiologis. Demikian pula halnya dengan reseptor–reseptor di permukaan membran dan pompa natrium

maupun kanal kalium yang hanya dapat bekerja di bawah pengaruh impuls elektrik; sementara impuls elektrik digenerasi oleh ketersediaan energi yang diperoleh dari terbentuknya adenosin trifostat (ATP) pada metabolisme aerob. Dengan demikian, protein membran berada pada kondisi inaktif pada hipoksia.²

Gangguan metabolisme glukosa pada hipoksia

Glukosa sebagai sumber energi utama pada metabolisme aerob tidak dapat melintas membran. Reseptor–reseptor glukosa (misal, *Glucose transporter*, GLUT) maupun kanal kalium yang inaktif akibat hipoksia tidak memungkinkan glukosa melintas; meski pada banyak literatur dijelaskan bahwa glukosa melintas membran secara difus (difus terfasilitasi). Difus terfasilitasi tidak bergantung pada proses osmosis, namun memerlukan fasilitator dalam hal ini adalah kanal kalium yang memerlukan oksigen dan ATP dalam aktivitasnya.³⁻⁵

Pada kondisi normoksia, setelah melintas membran sel glukosa diubah menjadi piruvat. Piruvat selanjutnya diubah menjadi asetil koenzim A (AsetilkoA) dan masuk ke dalam siklus asam trisiklat di mitokondria (siklus Krebb). Di membran dalam matriks mitokondria berlangsung proses transportasi elektron (*electron chain transport*, ECT atau dikenal dengan sebutan rantai respirasi) melalui empat kompleks dan di kompleks terakhir berlangsung proses fosforilasi oksidatif menghasilkan energi tingkat tinggi ATP (36 mmol) dan ion hidrogen (H^+). Proses ini berlangsung pada membran sisi dalam mitokondria.^{5,6}

Pada setiap siklus aerob, tidak semua piruvat diubah menjadi asetil koenzim A; sebagian kecil diubah menjadi laktat di sitoplasma. Hal ini menjelaskan bahwa dalam keadaan normal sekalipun dapat dijumpai kadar laktat di darah (<2 mol). Pada rantai respirasi normal (normoksia), terjadi kebocoran elektron (H^+) di kompleks pertama dan ketiga, menyebabkan terbentuknya spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS) yang diketahui berperan sebagai oksidan kuat, atau kerap disebut radikal bebas karena memiliki afinitas kuat mengikat molekul lain dan menimbulkan kerusakan sel. Namun, pada kondisi normoksia, antioksidan endogen (enzim dan non enzim) dihasilkan di dalam sel (sistem retikulum endoplasma, mitokondria, inti sel, ribosom dan sitoplasma) untuk mencegah kerusakan sel.⁶⁻¹²

Pada hipoksia, glukosa tidak dapat melintas membran dan masuk ke dalam sel sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa di dalam sirkulasi (hiperglikemia). Hiperglikemia akut ini tidak berkaitan dengan diabetes mellitus. Penjelasan dalam beberapa literatur mengenai inefektivitas reseptor insulin (diabetes tipe 2, *insulin dependent*) kerap dikaitkan pada trauma berat, namun perlu digarisbawahi bahwa inefektivitas reseptor ini bersifat akut dan terjadi akibat hipoksia – tidak sebagaimana pada diabetes mellitus tipe 2 yang bersifat genetik.¹³

Hampir seluruh piruvat diubah menjadi laktat; dengan demikian, tidak ada pembentukan ATP melainkan hanya H⁺. Laktat selanjutnya berikatan dengan H⁺ membentuk asam laktat menimbulkan asidosis laktat. Hal yang perlu digarisbawahi adalah, asidosis laktat tidak berhubungan dengan pemberian cairan *lactated ringer* yang diberikan untuk tujuan resusitasi. Proses transportasi elektron yang membutuhkan oksigen Pada kondisi ini, ATP hanya dihasilkan 2 mol dan semata dimanfaatkan untuk kebutuhan sel bertahan hidup. Proses transportasi elektron terhambat secara bermakna berakibat semakin banyak terjadi kebocoran elektron yang berdampak semakin banyak spesies oksigen reaktif dihasilkan. Di sisi lain, antioksidan endogen tidak dihasilkan menyebabkan kerusakan sel tidak dapat dicegah.^{14,15}

Metabolisme lipid

Asam lemak bebas (*free fatty acids*) bersama gliserol membentuk trigliserida di dalam darah diubah menjadi asetil koenzim A di dalam sitoplasma melalui proses oksidasi β dan selanjutnya dengan bantuan *carnitine* masuk ke siklus Krebs untuk menghasilkan ATP dan H₂O.

Pada hipoksia, proses ini tidak berlangsung sehingga lipid inefektif berfungsi sebagai sumber energi setelah glukosa.¹⁶

Metabolisme protein

Pada kondisi normal, protein bukan merupakan sumber utama energi melainkan pembentuk massa tubuh tanpa lemak (*lean body mass*). Namun, pada hipoksia sebagaimana dijumpai pada trauma berat – khususnya luka bakar – protein diurai (terjadi katabolisme protein) yang bersifat nonadaptif.¹⁷⁻¹⁹

Perubahan adaptif dijumpai pada kekurangan protein kalori dalam kurun waktu panjang yang terjadi melalui tahapan-tahapan sebagaimana dijumpai pada kurang

gizi. Pada kurun awal, tubuh menyintesis glukosa (glukoneogenesis) dari cadangan glikogen (glikolisis), dan bila tetap tidak tercukupi dalam kurun waktu lebih lama, diikuti penguraian lemak (lipolisis). Dengan dikurasnya cadangan glikogen dan lemak, penderita terlihat kurus. Bila kekurangan asupan tetap tidak terpenuhi, berlangsung katabolisme protein (catatan: tidak disebut proteolysis karena terminologi ini lebih tepat untuk digunakan pada proses penguraian protein yang menjelaskan kerusakan sel), sehingga diikuti rendahnya kadar protein yang mengakibatkan edema (sifatnya *pitting edema*) sebagaimana dijumpai pada malnutrisi kalori protein. Dalam aspek waktu, kondisi seperti ini paling tidak membutuhkan waktu dua bulan. Pada trauma berat, katabolisme protein terjadi sesaat saat dijumpai inefektivitas glukosa dan lipid. Hal ini disebut jalur nonadaptif (jalur pintas untuk memenuhi kebutuhan energi dalam waktu singkat).

Dampak negatif dari katabolisme nonadaptif adalah terkurasnya energi. Hal ini terjadi karena untuk glukoneogenesis berasal dari penguraian protein dibutuhkan lebih banyak energi dibandingkan glukoneogenesis dari pemecahan glikogen (glikogenolisis) maupun lipid (lipolisis). Akibatnya terjadi krisis energi; kondisi ini memperberat hipermetabolisme yang terjadi yang kerap diikuti hipertermia – dan sering diartikan sebagai hiperpireksia akibat infeksi.²⁰⁻²³ Dalam kondisi ini, katabolisme protein berlanjut menyebabkan penguraian struktur sel yang dibangun oleh protein.^{24,25}

Penguraian struktur sel yang notabene dibentuk oleh protein sebagai komponen utama menyebabkan kerusakan sel ireversibel. Dimulai dari perubahan membran sel, sitoplasma, organela sel dan inti sel.

Kerusakan membran sel

Penguraian komponen protein dan kekacauan metabolisme menyebabkan peroksidasi lipid.²⁶⁻³⁰ Kondisi ini diperberat oleh spesies oksigen radikal yang dilepaskan pada metabolisme anaerob, disamping insufisiensi antioksidan endogen.

Beberapa hal yang terjadi pada peroksidasi lipid di membran sel adalah tidak berfungsinya kanal kalium. Terjadi influks kalium dan keluarnya ion kalsium dan ion kalsium ke ekstrasel. Hal ini kerap disebut kompartemelisasi ion.

Penguraian komponen lipid (membran sel terdiri dari fosfolipid dua lapis) menyebabkan teraktivasinya metabolisme eikosanoid.³¹⁻³⁵

Dua jalur utama eikosanoid diaktivasi, yaitu jalur siklooksigenase (*cyclooxygenase*, COX) dengan produknya berupa prostanoid yaitu *prostaglandin*, *prostacyclin* (PGI₂), dan *thromboxane* (TXA₂) dan jalur lipoksigenase (*lipoxygenase*, LOX) dengan produknya berupa HETEs, *leukotriene*, dan *lipoxin*. Berikutnya diaktivasi pula jalur ketiga yang jarang dibahas, yaitu Cyt450 *epoxygenase* dengan produknya berupa *epoxyeicosatrienoic acids* (EETs) yang kesemuanya merupakan mediator inflamasi.

Aktivasi eikosanoid dengan produk-produknya ini menimbulkan masalah lanjut berupa penyulit terkait dengan efek yang ditimbulkan pada endotel (*prostacyclin*, PGI₂) dan trombosit (*Thromboxane*, TXA₂).

Dengan terurainya protein-protein membran akibat peroksidasi lipid dengan aktivasi eikosanoidnya ini, maka berikutnya terjadi pembentukan lepuh (*bullae*, *bleb*) pada membran sel.^{1,36,37}

Peristiwa lain adalah stres mitokondria diikuti disfungsi permanen akibat edema pada matriks. Edema matriks menyebabkan inefektivitas transpor elektron (rantai respirasi) mengakibatkan ATP tidak diproduksi disertai peningkatan ROS. Pada kondisi ini, sintesis antioksidan terutama superoksida dismutase (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GSHPx) tidak berlangsung.^{8,9,38}

Stres retikulum endoplasma

Retikulum endoplasma diketahui berperan dalam sintesis NADH yang mutlak diperlukan mengawali transpor elektron di mitokondria (kompleks I) tidak berfungsi mengakibatkan rantai respirasi tidak berfungsi menghasilkan ATP. Pembentukan antioksidan endogen (vitamin E dan β *carotene*) inefektif.²

Kerusakan inti sel

Di dalam inti terjadi fragmentasi DNA ditandai oleh pengerutan inti sel. Pada kondisi ini, kehidupan sel tidak lagi dapat dipertahankan dan berlangsung aktivasi jaras kematian sel. Paling tidak, diketahui dua jaras, yaitu jaras mitokondria dan jaras reseptor.³⁹⁻⁴⁵

Lebih lanjut diketahui jaras kematian sel mitokondria (yaitu jaras intrinsik) terjadi melalui aktivasi *cytochrome C* (berperan aktif di kompleks III rantai respirasi) oleh Bcl-2 yang mengaktivasi *caspase* (reseptor kematian sel) melalui inisiator *caspase*, yaitu *mitochondrial outer membran permeability* (MOMP) yang mengarah pada pembentukan apoptosom. Jaras kedua adalah jaras melalui aktivasi reseptor (jaras ekstrinsik) yang mengaktivasi *caspase*.³⁹⁻⁴⁵

Kedua jalur apoptosis bertemu pada aktivasi proteolitik dari efektor *caspase* yang menyebabkan terurainya protein sampai dengan fragmentasi DNA internukleus dan terpaparnya *phosphatidylserine* (PtdSer) pada lapisan luar membran sel. Kondisi ini menyebabkan disorganisasi sitoskeleton aktin yang mengakibatkan terbentuknya *bleb* membran dan menginisiasi terbentuknya badan apoptosis. Secara keseluruhan, proses yang diinduksi *caspase* ini menyebabkan sel terurai.

PtdSer yang terpapar di permukaan sel dikenali oleh reseptor TAM di makrofag berdekatan, untuk melakukan fagositosis sel apoptosis. Pengenalan PtdSer juga memicu dilepaskannya mediator antiinflamasi oleh fagosit (sekresi IL-10, TGF β dan prostaglandin, serta inhibisi sitokin proinflamasi, termasuk TNF dan IL-1 β).

Apoptosis yang terjadi dengan jumlah sangat besar dalam waktu singkat melebihi kapasitas fagosit mengakibatkan nekrosis sekunder. Sel mengalami lisis menyebabkan terpaparnya komponen intrasel ke fagosit yang memicu respons inflamasi.

Nekroptosis dan piroptosis keduanya merupakan bentuk sel litik memicu respons inflamasi melalui pelapasan molekul *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs) pada sel yang terinfeksi patogen. DAMP dan PAMP dikenali oleh fagosit memicu dilepaskannya sitokin proinflamasi. Nekroptosis terjadi akibat stimulasi reseptor TNF 1 (TNFR1) atau *Toll-like receptor* (TLR), aktivasi *Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1* (RIPK1) dan RIPK3 mengakibatkan konformasi perubahan dan aktivasi *mixed lineage kinase domain like pseudokinase* (MLKL), yang bertranslokasi ke membran sel mengakibatkan pembentukan pori hingga membran mengalami penguraian.

Piroptosis merupakan karakteristik kematian sel yang dipicu akibat respons terhadap infeksi. Patogen menyebabkan terbentuknya inflammasom yang merupakan platform untuk aktivasi *caspase 1*. Penelitian menunjukkan bahwa lipopolisakarida (LPS) secara langsung merangsang aktivasi *caspase 1* (*caspase 4* dan *caspase 5* pada manusia). Baik *caspase 1* dan *caspase 11* menyebabkan penguraian *gasdermin D* (GSDMD), fragmen N-terminal dan menjadi sebab terbentuknya pori-pori di membran sel. Pori-pori ini mengindikasikan hilangnya integritas membran yang berakhir dengan lisis sel. *Caspase 1* sebagai agen proteolitik merubah bentuk proinflamasi sitokin IL-1 β dan IL-18 menjadi bentuk bioaktifnya

yang dilepaskan melalui pori-pori membran dan diinduksi GSDMD, interferon (IFN), *interferon regulatory factor-1* (IRF1) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK).

Uraian di dalam inset menjelaskan bahwa apoptosis dengan berbagai karakteristiknya memicu respons inflamasi; tidak sebagaimana diyakini sebelumnya yang menyatakan bahwa hanya nekrosis yang memicu respons inflamasi.⁴⁶

Peristiwa ini terjadi pada semua sel, termasuk endotel. Suatu penelitian terfokus pada sel-sel otot menunjukkan bahwa kematian sel umumnya terjadi 48–72 jam pascahipoksia atau hipotermia. Ketidakseimbangan antara produksi energi (ATP) dengan kebutuhan untuk kelangsungan metabolisme – dan kehidupan sel – merupakan fokus yang penting diperhatikan. Dalam hal ini, aspek waktu bersifat esensial. Batas toleransi menghadapi hipoksia/hipotermia setiap sel di tubuh manusia sangat berbeda. Penelitian–penelitian menunjukkan batas toleransi sel-sel glia yang sangat singkat (4 menit), endotel dan epitel mukosa saluran cerna dalam rentang 1–4 jam, sedangkan sel-sel tubulus ginjal dan sel-sel otot memiliki toleransi 8 jam. Syok yang tidak terdeteksi dan berkelanjutan melampaui batas toleransi ini tentunya diikuti oleh kerusakan sel yang sebetulnya sudah dapat diprediksi.⁴⁶⁻⁴⁸

Namun demikian, perlu disadari bahwa upaya mengembalikan sirkulasi/perfusi dalam waktu singkat menimbulkan dilema terkait distribusi spesies oksigen radikal (ROS) maupun metabolit produksi metabolisme anaerob ke sirkulasi sistemik menyebabkan kerusakan sel yang letaknya berjauhan dengan daerah iskemik/hipoksik yang dikenal dengan sebutan cedera reperfusi.

Pada kasus luka bakar kritis (luas), selain toksin luka bakar, ROS yang sangat banyak dihasilkan merupakan masalah utama penyebab kerusakan jaringan di sirkulasi sistemik.⁴⁹

5. Sindrom respons inflamasi sistemik

Yefta Moenadjat

Respons inflamasi sistemik sangat potensial terjadi, timbul sebagai suatu konsekuensi logis pada luka bakar. Pada luka bakar yang tidak melebihi 25% luas permukaan tubuh, respons inflamasi yang timbul masih dalam batasan terkendali mengawali proses penyembuhan (konstruktif). Sedangkan pada luka bakar luas dan dalam, respons inflamasi kerap tidak terkendali (eksageratif) yang bersifat destruktif; kerap diikuti penyulit lanjut berupa kegagalan organ multipel yang berakhir fatal. Hal yang perlu diluruskan terkait sindrom ini adalah penggunaan terminologi sepsis. Sepsis adalah sindrom respons inflamasi sistemik yang terbukti secara objektif disebabkan oleh infeksi (bakterial, virus, parasit, dan fungus) sesuai konsep Bone 1980 yang ditegaskan pada tahun 1992 di bidang penyakit kritis dan dijelaskan lebih rinci pada tahun 1997.¹ Sebetulnya tidak salah, karena sindrom yang merupakan gejala dan tanda dari manifestasi yang timbul di klinik adalah sama. Sayangnya, dengan pengertian seperti itu, perhatian terfokus pada infeksi semata – khususnya bakterial dan fungal manakala tidak dijumpai bukti bakteri sebagai penyebab; padahal, toksin luka bakar dan kerusakan sel sebagaimana dijelaskan pada bab sebelumnya merupakan faktor potensial penyebab sindrom ini – yang kerap terabaikan.²⁻⁵

Identifikasi faktor yang berperan/berkontribusi: faktor potensial, memicu, memengaruhi merupakan kunci dalam tata laksana yang pada saatnya akan diikuti penurunan mortalitas. Untuk hal ini, pembaca diajak melirik dan mengingat kembali bab 2 sebelumnya (respons inflamasi) karena penjelasan berikut sangat erat kaitannya dan mungkin kelanjutan dari penjelasan sebelumnya; khususnya mengenai respons inflamasi tidak terkendali (eksageratif).

Akibat paparan pada suhu ekstrem, terjadi penggumpalan protein di kulit dan jaringan bawahnya; termasuk endotel. Rangsang termal dan penggumpalan protein merupakan dua jenis stimulus bagi endotel yang menginisiasi respons inflamasi. Perubahan endotel diikuti pelepasan mediator inflamasi awal yang mengundang trombosit dan leukosit.⁶ Pada berbagai literatur terkait respons inflamasi – khususnya deskripsi sepsis – dijelaskan bahwa jenis leukosit terundang adalah

neutrofil.^{4,7,8} Mobilisasi neutrofil terkait invasi bakterial. Namun hal yang perlu dicatat, pada luka bakar perubahan endotel yang terjadi mengindikasikan disfungsi endotel ditandai adanya penguraian *junctions* (perubahan disruptif) sekaligus menjelaskan adanya migrasi leukosit neutrofil, namun juga disertai terbentuknya *caveolae* (vakuol–vakuol) pada endotel mengindikasikan perubahan (hiperpermeabilitas endotel) yang menjelaskan migrasi monosit. Neutrofil dimobilisasi karena adanya debris (eskar, jaringan rusak). Sedangkan monosit dimobilisasi karena adanya jaringan rusak (eskar) dan toksin luka bakar. Hal ini menunjukkan beratnya masalah pada luka bakar.^{9,10}

Disfungsi endotel terutama mencakup area luas (setara dengan luas luka bakar) merupakan masalah utama dan memiliki hubungan yang sangat erat dengan hebatnya respons inflamasi. Di satu sisi, disrupsi endotel menyebabkan *fluid creep* dengan konsekuensi edema interstisium masif, di sisi lain disrupsi endotel diikuti pelepasan oksida nitrit akibat teraktivasi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) diikuti relaksasi otot polos pembuluh darah secara luas (generalis, sistemik). Pada kondisi ini, *systemic vascular resistance* (SVR) demikian rendahnya (tidak sebagaimana dijelaskan dalam teori terjadi vasokonstriksi yang menyebabkan SVR meningkat) sebagaimana dijumpai pada sepsis.^{11–14}

Berkurangnya volume intravaskular (akibat *fluid creep*) menyebabkan hemokonsentrasi.^{15–18} Trombosit yang terlibat pada respons inflamasi membentuk trombus mikro maupun makro hingga keduanya (hemokonsentrasi dan trombus) menyebabkan gangguan aliran yang nyata. Trombus menjadi suatu hal yang potensial terjadi akibat dilepaskannya fibroblas yang membentuk jalinan fibrin intralumen, menyebabkan eritrosit, leukosit, trombosit terperangkap dalam jalinan. Dalam kondisi seperti ini, eritrosit tidak efektif berperan sebagai sarana transpor oksigen. Meski pada hemokonsentrasi terdeteksi dari pemeriksaan darah perifer yang menunjukkan konsentrasi hemoglobin (Hb) demikian tinggi (kerap mencapai nilai >21 g/dL) dengan peningkatan hematokrit (Ht) di atas 50 volume% (pada luka bakar kritis dapat mencapai 70%)^{15,16} yang menunjukkan syok, perfusi tidak terselenggara. Kondisi ini merupakan isu utama pada luka bakar, tidak semata hipovolemia yang selalu diungkap sebagai masalah. Pemberian cairan terutama dalam jumlah besar (resusitasi liberal) tidak menyelesaikan masalah ini, tidak

memperbaiki perfusi; bahkan menambah masalah semakin berat sehubungan dengan akumulasi cairan di jaringan interstisium.^{15,18}

Terbentuknya trombus mikro memengaruhi faktor koagulasi dan diaktivasinya sistem komplemen, disamping prokalsitonin yang bertujuan mengurai trombus. Hal ini memicu terjadinya hiperkoagulabilitas; menambah kompleksitas masalah pada luka bakar.

Perfusi terganggu demikian berat menyebabkan utilisasi oksigen dan makronutrien terganggu memicu kerusakan sel sebagaimana dijelaskan pada bab 4. Kondisi ini memicu respons inflamasi semakin hebat. Selain ATP dan antioksidan endogen yang tidak diproduksi, produksi ROS mengalami peningkatan secara bermakna. Resusitasi cairan agresif justru mempercepat pendistribusian ROS dan metabolitnya ke sel/jaringan yang letaknya berjauhan (sistemik). Hiperglikemia akibat terganggunya utilisasi (hipoksia membran) yang luput dari deteksi menyebabkan kerusakan endotel bertambah berat – mengarah pada kerusakan ireversibel.^{7,19}

Untuk memenuhi kebutuhan energi, berlangsung katabolisme protein sebagai jalur glukoneogenesis nonadaptif yang berujung dengan krisis energi. Dengan demikian, katabolisme berlangsung semakin cepat dan berat hingga terjadi kerusakan struktur sel (penguraian protein struktural). Hipermetabolisme menjadi suatu konsekuensi logis terjadi pada kondisi demikian, ditandai peningkatan ekskresi nitrogen di urin (menyebabkan akumulasi nitrogen urea urin¹),^{20,21} peningkatan suhu tubuh hingga hipertermia – yang kerap diartikan sebagai infeksi.

Krisis energi juga dipicu karena pembentukan protein fase akut (misal, protein C reaktif, prokalsitonin, *heat stress factor*), dan mediator proinflamasi.²⁰⁻²⁴

Perjalanan respons inflamasi

Sindrom respons inflamasi selalu dijelaskan merupakan awal dari perkembangan berbagai respons selanjutnya. Beberapa respons tidak selalu dijumpai pada satu individu, karena individu bersangkutan tidak dapat bertahan hidup. Pada individu

¹ Nitrogen urea urin (NUU) awalnya (Bull, 1958)³³ dijadikan pedoman untuk mengukur keseimbangan nitrogen (antara asupan protein dan ekskresinya di urin). Namun, beberapa tahun kemudian diyakini bahwa penilaiannya kurang akurat. Selanjutnya, NUU dijadikan pedoman menunjukkan derajat katabolisme protein pada penyakit kritis, termasuk luka bakar.³⁴⁻³⁶

lain yang bertahan hidup, respons dapat bersifat persisten bahkan mencapai 1–2 tahun. Berikut diuraikan berbagai respons yang mengikuti atau sebagai kelanjutan dari respons awal.

1. *Systemic inflammatory response syndrome*

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) sebagaimana dijelaskan sebelumnya selalu disebut–sebut sebagai awal dari rangkaian berbagai respons yang timbul setelahnya. Peningkatan mediator proinflamasi mencapai puncak dalam 48 jam pertama pascatrauma.

2. *Compensated anti-inflammatory response syndrome*

Compensated anti-inflammatory response syndrome (CARS) ditandai oleh peningkatan sitokin antiinflamasi (misalnya, IL₁₀ dan IL₆) dan antagonis sitokin (misalnya, IL_{1ra} dan sTNFR_I) di sirkulasi. Konsentrasi mediator antiinflamasi ini ditemukan meningkat selama berhari-hari dan berminggu-minggu, sementara sitokin proinflamasi tidak lagi terdeteksi.

Respons inflamasi berkelanjutan yang ditunjukkan oleh peningkatan mediator antiinflamasi ini dijumpai bersama defek sistem imun adaptif, antara lain penurunan antigen presentasi, kelumpuhan makrofag, penurunan respons proliferasi sel T, peningkatan limfosit, apoptosis sel dendritik, dan pergeseran fenotipe limfosit TH1 ke TH2.^{25,26}

3. *Mixed Antagonist inflammatory response syndrome*

Mixed Antagonist inflammatory response syndrome (MARS) menunjukkan bahwa produksi sitokin antiinflamasi dan proinflamasi terjadi secara bersamaan, bukan merupakan lanjutan.^{25,27}

4. *Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome*

Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS) ditandai dengan peningkatan konsentrasi plasma IL₆, respons fase akut yang persisten, neutrofilia, dengan peningkatan jumlah granulosit imatur, anemia, limfopenia, dan, seringkali, takikardia. Meski terjadi supresi sistem imun, respons inflamasi tetap berlangsung. Hal penting yang perlu digaribawahi adalah kekacauan proses inflamasi-imunosupresi ini terjadi pengurasan energi yang berasal dari katabolisme protein.^{28–32}

6. Imunosupresi yang diinduksi sepsis

Yefta Moenadjat

Respons inflamasi berat menyebabkan kondisi imunosupresi yang menyebabkan penderita rentan terinfeksi sekunder.¹ Kerentanan ini berhubungan dengan defek pada sistem imun bawaan (*innate immune system*).² Lebih lanjut diketahui bahwa imunosupresi yang terjadi dapat bertahan selama berhari-hari atau berminggu-minggu, bahkan pada individu yang secara klinis mengalami pemulihan dari sepsis.^{3,4} Penelitian menunjukkan bahwa imunosupresi menjadi penyebab mortalitas pada penderita sepsis dengan usia >65 tahun dan tidak hanya berhubungan dengan sistem imun bawaan (*innate immune system*) namun juga berhubungan dengan sistem imun adaptif (*adaptive immune system*).^{4,5}

Respons imun inang pada sepsis

Penderita sepsis dapat mengalami kematian pada fase hiperinflamasi maupun hipoinflamasi. Kematian di fase hiperinflamasi umumnya dijumpai pada penderita muda usia yang berhubungan dengan badai sitokin (proinflamasi) dan sistem imun bawaan. Sedangkan kematian pada fase hipoinflamasi berhubungan dengan sitokin antiinflamasi (CARS) pada penderita usia lanjut terkait sistem imun bawaan dan adaptif. Karena melibatkan kegagalan dua sistem imun ini, fase inflamasi ini mengakibatkan imunoparalisis.⁶⁻⁹

Apoptosis dan imunosupresi

Apoptosis merupakan reaksi ireversibel, sistem imunitas mempertahankan homeostasis dengan mengeliminasi sel-sel diaktivasi. Peran sentral pada apoptosis adalah *caspase*: protease sistein yang mendegradasi protein seluler dan *nuclear factor-kappa B* (NF κ B). NF κ B adalah transkripsi faktor yang mengaktifkan transkripsi proapoptosis dan *prosurvival gene*. Respons hiperinflamasi sepsis membutuhkan NF κ B untuk produksi sitokin proinflamasi dan aktivasi oleh pembelahan *caspase*, baik NF κ B dan *caspase* secara bersamaan menginduksi apoptosis sel imun.⁹⁻¹¹

Sejalan dengan hal ini, respons apoptosis terbukti berperan pada sepsis terkait respons proinflamasi. Meski peniadaan peran sel imun adaptif yang diketahui merupakan bagian penting dari patologi sepsis, namun mekanismenya secara pasti belum diketahui. Apoptosis menyebabkan peniadaan peran sel-sel imun tertentu seperti sel-sel *natural killer* (NK), sel T CD4⁺ dan CD8⁺, sel B, dan sel dendritik (DC), dalam berbagai organ penderita kritis karena sepsis yang menjurus ke imunosupresi.¹²⁻¹⁵

Apoptosis sel imun terjadi pada jaringan limfoid dan *gut associated lymphoid tissue* (GALT). Hilangnya limfosit dari lapis epitel mukosa dan lamina propria saluran cerna bertalian dengan proses fasilitasi translokasi bakteri ke dalam sirkulasi sistemik.¹⁶

Dampak negatif apoptosis tidak hanya terkait dengan hilangnya fungsi sel-sel imun. Efeknya terlihat pula pada penurunan ambilan (*uptake*) sel apoptosis oleh sel imun yang bertahan hidup. Ambilan sel apoptosis oleh monosit, makrofag, dan DC menggambarkan toleransi imun dan induksi anergi atau fenotipe sel T *helper 2* berasosiasi dengan sistem imun disertai peningkatan IL-10.

Kapasitas monosit melepaskan sitokin proinflamasi (TNF α , IL₁, IL₆ dan IL₁₂) terhadap toksin mengalami penurunan bermakna pada sepsis. Fakta ini menunjukkan fenomena toleransi terhadap toksin. Namun, di sisi lain, kemampuan melepaskan mediator antiinflamasi (antagonis reseptor IL₁ dan IL₁₀) justru mengalami peningkatan. Toleransi terhadap toksin dihadapkan pada dua konsekuensi akibat monosit mengalami penurunan menghasilkan sitokin proinflamasi, yaitu produksi sitokin antiinflamasi yang bersifat imunosupresif (IL₁₀) dan kegagalan mempresentasikan antigen akibat penurunan ekspresi human leukocyte antigen (HLA)-DR.¹⁷⁻²⁰ Produksi IL₁₀ berkelanjutan menyebabkan imunosupresi yang meningkatkan potensiasi lingkungan antiinflamasi dan kerentanan terinfeksi sekunder. Kondisi ini menyebabkan penderita pada kondisi sulit dan dihadapkan pada mortalitas yang tinggi.

Penelitian menunjukkan bahwa rendahnya ekspresi HLA-DR merupakan penanda yang kuat sebagai indikator penurunan respons monosit (fungsi monosit) yang dapat dideteksi pada sepsis.²¹⁻²⁵

Natural killer cells

Natural killer cells (NK) merupakan produsen interferon ($\text{IFN } \gamma$) pada sepsis bakterial. Sel ini memproduksi $\text{IFN } \gamma$ oleh rangsangan IL_{12} atau IL_8 yang dihasilkan monosit terhadap toksin yang dilepaskan. $\text{IFN } \gamma$ merupakan aktivator makrofag selama sepsis berlangsung. Namun, pada sepsis yang disertai penurunan kapasitas *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) menghasilkan $\text{IFN } \gamma$ menunjukkan kelemahan sistem imun dan dihubungkan dengan tingkat mortalitas tinggi. Penurunan kapasitas fungsi sitotoksik dan fungsi NK menyekresikan sitokin dapat diamati jauh lebih berat dibandingkan penurunan kapasitas sel T dan B; terkait stres metabolisme pada sepsis.

Sel T

Pada sepsis, sel T bersifat hiporesponsif dalam konteks berproliferasi dan berubah menjadi tipe 2 dengan konsekuensi meningkatnya produksi IL_4 dan IL_{10} , disamping supresi IL_{12} dan $\text{IFN } \gamma$. Pada kondisi ini dijumpai supresi CD_4^+ sel T akibat sebagian sel T mengekspresikan $\text{CD}_4^+\text{CD}_{25}^+$ yang dipengaruhi oleh mekanisme kontak terhadap antigen T–limfosit yang pada praktiknya menghasilkan IL_{10} , $\text{TGF } \beta$ dan supresi produksi $\text{IFN } \gamma$. Selanjutnya, *fork head box protein* (Foxp3) mengekspresikan $\text{CD}_4^+\text{CD}_{25}^+$ yang selanjutnya disebut sel–sel Treg. Sel–sel Treg ini diketahui berperan sentral dalam mempertahankan homeostasis dan toleransi sistem imun. Pada penderita sepsis, persentasi sel–sel Treg di sirkulasi mengalami peningkatan secara bermakna; dan diduga kuat berhubungan dengan kejadian immunosupresi yang diinduksi sepsis. Fakta menunjukkan bahwa hitung CD_4^+ sel T dan konsentrasinya di dalam limfosit mengalami penurunan bermakna pada syok septik dibandingkan tanpa syok septik.

Peningkatan IL_{10} bersama peningkatan Treg diantara CD_4^+ sel T pada penderita syok septik menunjukkan kondisi immunosupresif dan sepsis refrakter. Meski di awal sepsis peningkatan Treg sudah diamati, namun Treg yang tetap tinggi secara persisten diikuti mortalitas. Peningkatan persisten ini dikaitkan dengan penurunan jumlah efektor sel T yang memengaruhi proliferasi sel T.

Selanjutnya, peningkatan Treg di sirkulasi diketahui pula menyebabkan supresi sistem imun alami (*innate*), khususnya monosit dan neutrofil.

Pengurasan (*exhaustion*) sel T jelas diamati pada sepsis. Pada sepsis berkepanjangan yang ditandai oleh antigen load dan konsentrasi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi, terjadi pengurasan sel T. Pemeriksaan spesimen limpa paenderita yang meninggal karena sepsis menunjukkan gambaran pengurasan sel T, supresi IFN γ , stimulasi *programmed cell death 1* (PD1) pada CD4⁺ dan *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) di makrofag yang berkorelasi dengan penurunan proliferasi sel T.^{2,19,24,26-34}

7. Disfungsi–kegagalan multiorgan

Yefta Moenadjat

Peristiwa–peristiwa kompleks pada luka bakar yang diuraikan pada bab sebelumnya menyebabkan gangguan perfusi organ sistemik diikuti hipoksia (dan cedera reperfusi saat resusitasi), memicu respons inflamasi tidak terkendali^{1,2} – sebagian pakar menyebutnya sebagai hiperinflamasi atau badai sitokin.²⁻⁴ Pada hiperinflamasi, sirkulasi terganggu; sifatnya distributif (*distributive shock*) menyebabkan perfusi semakin terganggu.⁵⁻⁷ Dalam kondisi seperti ini, disfungsi hingga kegagalan organ adalah suatu konsekuensi. Hal yang tidak kalah penting adalah kondisi hipermetabolisme (sebagian menyebutnya kekacauan metabolisme, hiperkatabolisme)^{8,9} yang kesemuanya menyebabkan beban kerja organ mengalami peningkatan bersamaan dengan hipoperfusi hingga diikuti disfungsi dan akhirnya mencapai titik kulminasi; mengalami penurunan secara drastis (kelelahan, *fatigue*, *exhausted*, *arrest*) sehingga tak mampu menjalankan fungsinya (kegagalan).¹⁰⁻¹²

Berbagai teori menjelaskan terjadinya disfungsi–kegagalan multiorgan. Hal yang perlu digarisbawahi adalah penurunan fungsi (*multisystem organ dysfunction syndrome*, MODS) merupakan suatu kelanjutan yang terus berkembang secara progresif. Disfungsi menunjukkan perubahan awal yang sifatnya reversibel bila teridentifikasi dan ditatalaksana dengan baik, sedangkan kegagalan (*multisystem organ failure*, MOF) menjelaskan fase terminal yang bersifat ireversibel.¹² Pada bab ini disampaikan berbagai organ yang menerima beban dan mengalami disfungsi–kegagalan yang akhirnya memperberat kondisi penderita dan berkaitan erat dengan tingginya mortalitas.

Sebagai konsensus, kriteria kegagalan multiorgan (atau, pada beberapa literatur disebutkan *multisystem*– atau *multiple organ failure*) terpenuhi bila dijumpai dua atau lebih organ sistemik terlibat.¹² Di masa lalu, disfungsi–kegagalan organ ini digunakan sebagai kriteria menentukan sepsis berat (*severe sepsis*).¹³ Namun, pada konsensus mengenai sepsis III (2016) yang tidak lagi menyoalkan berat/ringan sepsis, maka kriteria disfungsi – kegagalan organ tidak lagi diperhitungkan.¹⁴ Penulis mengajak pembaca untuk tidak menyoalkan kriteria (menurut definisi sepsis III atau definisi lama) namun mengulas aspek fungsi berbagai organ sistemik yang

terjadi pada sepsis luka bakar dan berhubungan dengan tingginya mortalitas. Digarisbawahi pula, bahwa pedoman yang digunakan untuk kepraktisan klinik seperti instrumen *sepsis-related organ failure assessment (SOFA)*¹⁵ semata untuk mempermudah identifikasi disfungsi-kegagalan organ, tanpa menyoalkan penentuan kriteria sepsis dan terpenting adalah: tidak digunakan untuk menegakkan diagnosis sepsis.¹⁵⁻¹⁷ Para klinisi, lazimnya manusia mencari kemudahan kemudian melakukan seleksi lebih lanjut kondisi-kondisi yang merepresentasikan disfungsi-kegagalan di praktik klinis sehari-hari menggunakan instrumen yang disederhanakan tanpa mengurangi sensitivitas maupun spesifisitas; meski tidak spesifik untuk suatu entitas tertentu, yaitu *quick SOFA (qSOFA)*, dengan catatan: “s” di depan merupakan singkatan dari *sequential*).¹⁷

Sistem kardiovaskular

Sistem kardiovaskular menerima dampak langsung akibat paparan terhadap cedera termal. Endotel sebagai organ mengalami dampak langsung dan merupakan organ awal yang memberi respons dan menginisiasi respons inflamasi terhadap jaringan rusak yang ditimbulkan paparan dengan suhu tinggi. Di sisi lain, endotel mengalami dampak dari gangguan sirkulasi (hipoksia), cedera reperfusi, hipermetabolisme, dan mengalami rangsang kembali oleh produk luka bakar (toksin luka bakar, *burn toxin*, *lipid protein complex/LPC*). Dengan demikian, sangat logis bila organ ini (endotel) merupakan organ sistemik pertama yang mengalami disfungsi-kegagalan (lihat kembali bab 3 mengenai respons inflamasi).

Penulis dengan penuh keyakinan menyebutnya sebagai disfungsi endotel (sebelumnya, tidak pernah digunakan istilah ini karena disungsi endotel awalnya hanya digunakan untuk menjelaskan kelainan endotel pada diabetes mellitus) karena fakta menunjukkan perubahan disruptif dan perubahan nondisruptif secara bersamaan. Pada penjelasan hiperpermeabilitas endotel yang terjadi akibat kerusakan jaringan dan toksin, berlangsung migrasi monosit melalui jalur transseluler (melalui pembentukan *caveolae/vakuol* di endotel) yang pada berbagai literatur dijelaskan merupakan kelainan nondisruptif dan bersifat reversibel (tidak disertai *respiratory burst* pada endotel). Namun temuan penelitian kami menemukan penguraian dua dari tiga *cells-to-cells junctions* (yaitu penguraian molekul occludin untuk *tight junctions* dan VE-cadherin untuk *adherence*

junctions) yang menggambarkan perubahan disruptif. Penguraian ini terjadi untuk memfasilitasi migrasi neutrofil sebagaimana dijelaskan bahwa neutrofil bermigrasi untuk fagositosis bakteri, dan debris). Penelitian Demling (2005) yang menunjukkan kerusakan fibril kolagen dan asam hialuronat sebagai substansi matriks ekstraseluler (pada penelitian-penelitian biomolekuler menunjukkan penguraian integrin, molekul pembentuk *cells-to-extracellular matrix junctions*) yang sekaligus memperkuat temuan kami menggambarkan terlepasnya endotel dari jaringan dibawahnya (membrana basalis). Dengan perubahan morfologi dan fungsi (ekspresi molekul-molekul pembentuk matriks *junctions*) jelas menunjukkan kedua perubahan (disruptif dan nondisruptif) sekaligus menyebabkan perubahan morfologi dan gangguan fungsi berat endotel.

Disfungsi-kegagalan endotel selanjutnya menyebabkan kekacauan sistemik yang menjelaskan keterlibatan organ sistemik lainnya dan menggambarkan beratnya masalah pada luka bakar, baik di fase awal (syok) maupun saat sepsis berkembang. Penelitian kami menunjukkan tidak ada perbedaan kerusakan endotel di daerah luka bakar dengan daerah nonluka bakar. Lebih lanjut, kerusakan endotel di arteri perforator dan vena komunikantes tidak berbeda dengan kerusakan endotel kapiler di daerah luka bakar; menggambarkan masalah berskala besar – menunjukkan bahwa pada luka bakar terkait isu peningkatan permeabilitas kapiler yang berlangsung temporer. Penelitian ini juga menjelaskan mengapa penderita luka bakar kritis memiliki mortalitas tinggi (lihat kembali bab 3 mengenai respons inflamasi).

Akibat terganggunya perfusi, utilisasi oksigen dan makronutrien oleh sel hipoksik mengalami penurunan, hingga ambilan glukosa demikian rendah (lihat kembali bab 4 mengenai kerusakan sel) mengakibatkan hiperglikemia. Hiperglikemia menyebabkan kerusakan endotel yang terjadi semakin berat. Bila pada hiperglikemia tidak terkendali pada penderita diabetes mellitus terjadi disfungsi endotel, maka tidak heran bila pada luka bakar yang diyakini sebagai seberat-berat trauma disfungsi endotel merupakan kondisi yang sangat bisa dipahami.

Disfungsi endotel diikuti produksi oksida nitrit yang secara dramatis menyebabkan resistensi vaskular sistemik (*systemic vascular resistance*) menurun – bukan meningkat sebagaimana terjadi pada syok hemoragik yang mengindikasikan

vasokonstriksi – dan menjadi dasar terjadinya vasodilatasi sistemik sebagaimana dijumpai pada sindrom maldistribusi (sepsis).

Disfungsi endotel luas melibatkan ranah sistemik diikuti adhesi leukosit dan trombosit ekstensif memicu gangguan koagulasi, trombosis (makro maupun mikro) yang erat hubungannya dengan hiperkoagulabilitas. Kondisi ini lazimnya dijumpai pada sepsis.

Disfungsi endotel sistemik diikuti disfungsi–disfungsi organ sistemik lain adalah suatu konsekuensi logis.

Disfungsi endotel memicu dilepaskannya *myocardial depressant factor* (MDF) diikuti depresi miokardium. MDF disintesis akibat produk iskemia berasal dari splangnikus, pankreatitis, dan syok pada umumnya, khususnya syok luka bakar.^{18–21} MDF merupakan komplemen dipicu oleh agregasi trombosit pada mikrosirkulasi^{22–24} dan diinisiasi oleh berbagai produk eikosanoid (prostanoid, seperti PGE₂, dan TXA₂) pada peroksidasi lipid yang terjadi pada syok – hipoksia (lihat kembali bab 4 mengenai kerusakan sel).

Beberapa penderita luka bakar kritis bahkan muda usia mengalami kematian mendadak – memberikan penampilan klinis kematian akibat penyakit jantung iskemik. Memang hampir duapuluh tahun terakhir, istilah *sudden death* untuk menggambarkan infark miokardium kini tidak lagi dianut (atau, terlupakan) karena di abad ini, jauh hari sebelum kematian mendadak, gejala dan tanda iskemia miokardium yang mengarah pada infark sudah dapat dideteksi. Bagaimanapun, pada populasi Indonesia, muda usia yang jauh dari usia kemungkinan timbulnya infark miokardium, terlebih pada kondisi akut sebagaimana pada luka bakar sangat jarang terdeteksi.

Trombosis vena dalam

Trombosis vena superfisial maupun vena dalam merupakan konsekuensi dan kelanjutan dari disfungsi endotel dan berhubungan dengan hipergoagulabilitas.^{25,26} Kondisi ini dapat terjadi pada luka bakar luas meski masuk ke dalam kategori luka bakar dermal superfisial.

Kecurigaan mengenai hiperkoagulabilitas timbul bila pemeriksaan *index normalized ratio* (INR) melebihi 1,5 kali nilai normal. Memang, dengan nilai ini, penderita masih dihadapkan pada dua kemungkinan, koagulopatia dengan kemungkinan terburuk trombosis vena dalam, atau kemungkinan kedua yaitu diastasis hemoragik. Keduanya dihadapkan pada kecenderungan individual dan faktor lainnya (komorbid, dsb).²⁷⁻²⁹

Hipoperfusi splangnikus

Gangguan sirkulasi yang nyata mencakup ranah sistemik. Perfusi splangnikus yang terganggu merupakan isu penting pada kajian sepsis karena menyebabkan *gut failure* yang akan diikuti kegagalan organ–organ lainnya.^{30,31} Untuk fenomena ini, dikenal prinsip: *gut is a motor of multiple organ failure*.^{32,33}

Hipoperfusi splangnikus menyebabkan hipoksia mukosa saluran cerna. Epitel mukosa hipoksik mengalami gangguan sebagaimana diuraikan berikut. Glikokaliks mengalami disrupsi, demikian pula halnya dengan lapisan musin – baik musin superfisial maupun profunda – yang berperan sebagai sistem sawar mukosa (*mucosal barrier*) pertama.³⁴ Kondisi ini diikuti penguraian *junctions* sebagai terjadi pada endotel, menyebabkan sistem sawar mukosa kedua tidak berfungsi.³⁵⁻³⁷ Masalah yang timbul adalah migrasi mikroorganisme penghuni lumen saluran cerna menembus sistem sawar. Migrasi dipengaruhi oleh beberapa hal, antara lain: perubahan lingkungan mikro di dalam lumen akibat hipoksia, penderita dipuasakan, pemberian antibiotik spektrum luas,³⁸⁻⁴¹ dan obat–obatan yang menekan produksi asam lambung serta memberi suasana alkali di dalam lumen (misal, antasida).^{42,43-45}

Mukosa usus merupakan permukaan yang dinamis yang menghubungkan *host* dengan lingkungan luarnya, permukaan ini memiliki berbagai fungsi antara lain penyerapan cairan dan nutrisi, *sampling* antigen dalam lumen dan mencegah masuknya mikroba, toksin dan antigen yang membahayakan. Proses pencegahan alami oleh sawar berlangsung tanpa melibatkan respons inflamasi dan merupakan proses homeostasis usus.^{34,46} Gangguan dari proses homeostasis, menimbulkan respons inflamasi. Mukosa terdiri dari susunan sel yang kompleks; vili di permukaan memiliki kemampuan khusus, tidak hanya berkaitan dengan fungsi digesti semata. Empat sel pembentuk dinding mukosa usus memiliki fungsi yang

penting antara lain enterosit/kolonosit yang berfungsi absorpsi, sel goblet yang berfungsi sebagai sekresi mukosa (penghasil musin), enteroendokrin atau neuroendokrin yang mengatur fungsi sekresi dan peristaltik dan sel Paneth yang berfungsi sebagai pelindung dengan sekresinya yang merupakan bakterisid (*antimicrobial peptide*, AMP).

Perubahan lingkungan mikro menyebabkan terganggunya homeostasis. Bakteri yang hidup secara harmonis di dalam lumen terganggu akibat termasuk pemberian antibiotik membunuh mikroorganisme tertentu; menyebabkan kondisi yang disebut disbiosis. Pada kondisi demikian, mikroorganisme bermigrasi melintasi sawar yang mengalami defek (atrofi vili, celah antar sel) dikenal dengan istilah translokasi bakteri.^{45,47,48}

Mikroorganisme menembus sawar melalui celah intersel (paraseluler) dan ditangkap oleh sistem sawar berikutnya, yaitu plak Peyer – yang merupakan bagian dari sistem getah bening⁴⁹⁻⁵¹ dan bagian dari *gut associated lymphoid tissue* (GALT). Pada tahap ini, mikroorganisme tidak terdeteksi pada pemeriksaan darah – dan hampir tidak pernah dijumpai bakteremia.⁵¹ Bila pada suatu saat, sistem limfatik ini sudah tidak lagi mampu menyelenggarakan defensi, mikroorganisme selanjutnya menembus masuk ke sirkulasi darah (bakteremia).⁵²

Mikroorganisme yang mencapai sistem limfatik didistribusikan dengan cepat ke seluruh tubuh melalui ductus torasikus yang dipercepat oleh sistem pemapasan.⁵⁰ Frekuensi napas yang cepat sebagaimana dijumpai pada hiperventilasi dan takipnoe yang umum dijumpai pada penderita dengan hiperinflamasi, hipermetabolisme dan hipertermia memfasilitasi pendistribusian ini.⁵⁰ Dengan demikian, penyebarluasan mikroorganisme – notabene mikroorganisme yang berada di saluran cerna – dapat dijumpai di seluruh tubuh (sistemik), termasuk di area luka bakar. Tidak heran bila pada pemeriksaan kultur dan kepekaan antibiotik yang dilakukan pada spesimen luka bakar dijumpai mikroorganisme yang sama dengan mikroorganisme yang lazimnya dijumpai di saluran cerna, misalnya *Escherichia coli*, dsb.⁵³⁻⁵⁵

Lebih lanjut mengenai *Escherichia coli*, diketahui minimal enam varian patogen. *Escherichia coli* yang sebetulnya merupakan mikroorganisme komensal di saluran cerna mengalami mutasi menjadi bentuk patogen, antara lain *enteropathogenic E. coli* (EPEC), *enterohaemorrhagic E. coli* (EHEC), *enterotoxigenic E. coli* (ETEC), *enteroaggregative E. coli* (EAEC), *enteroinvasive E. coli* (EIEC) dan *diffusely*

adherent E. coli (DAEC). Untuk tujuan ini, identifikasi jenis *Escherichia coli* diperlukan; tidak sekedar teridentifikasinya ada/tidaknya atau jenis mikroorganisme yang tumbuh di cawan media. Namun, bagaimanapun, untuk kepraktisan klinik, teridentifikasinya *Escherichia coli* di luar saluran cerna harus dipikirkan kemungkinan varian patogen.⁵³⁻⁵⁸

Isu mengenai translokasi ternyata tidak semata menyoalkan pelintasan mikroorganisme menembus sistem sawar, namun juga toksin yang dilepas oleh mikroorganisme yang musnah akibat pemberian antibiotik kuat terutama berspektrum luas. Hal ini perlu disadari, bahwa kerap tidak dijumpai bakteremia pada pemeriksaan, namun deteksi toksin di luar azas kepraktisan klinik.

Gut failure

Hipoksia mukosa yang terjadi pada hipoperfusi splangnikus tidak hanya menyebabkan hilangnya sawar mukosa yang memfasilitasi translokasi bakteri. Hipoksia-iskemia mukosa menyebabkan pembuluh darah (kapiler) di submukosa terpapar, menyebabkan darah di saluran cerna. Di masa lalu kerap dijelaskan sebagai ulkus stres (*Curling's ulcer, stress ulcer*).^{30,44,48,59} Fakta pada pemeriksaan endoskopi tidak pernah dijumpai ulkus di saluran cerna, namun erosi mukosa disertai bercak-bercak darah (kapiler). Kondisi ini sangat potensial terjadi pada penderita yang dipuasakan. Di sisi lain, anggapan lama mengenai adanya peningkatan produksi asam lambung terkait peningkatan hormon stres mendorong klinisi memberikan berbagai zat yang berupaya menekan hipersekresi asam lambung (misal proton inhibitor) bahkan antasida. Pemberian zat-zat ini justru akan merubah lingkungan mikro di sistem saluran cerna yang memfasilitasi translokasi bakteri.^{39,41,57,58,60,61} Erosi mukosa dijelaskan sebagai bentuk atrofi vili mukosa saluran cerna yang menjadi topik utama pada sepsis maupun penyakit kritis lain terkait hipoperfusi splangnikus. Hipoksia menyebabkan vili-vili mengalami atrofi secara nyata.

Namun, perlu diingat, bahwa atrofi vili mukosa saluran cerna tidak semata terjadi akibat hipoksia.⁶²⁻⁶⁵ Peristiwa yang tidak kalah pentingnya adalah cedera reperfusi. Cedera reperfusi terjadi saat sirkulasi kembali pascahipoksia, produk hipoksik seperti spesies oksigen reaktif (ROS) dan metabolitnya didistribusikan ke sistemik mengakibatkan kerusakan sel/jaringan organ yang letaknya berjauhan dengan

sumber iskemia. Mukosa saluran cerna merupakan salah satu organ target, ditunjukkan pada berbagai penelitian yang menunjukkan kerusakan (atrofi) vili mukosa.⁶⁶

Penelitian kami pada Sprague Dawley pascainduksi iskemia di arteri femoralis diikuti atrofi vili mukosa gaster dan ileum; namun tidak demikian halnya dengan duodenum. Fenomena ini terjadi dalam beberapa jam setelah pengembalian perfusi ke tungkai iskemik dengan melepaskan jeratan arteri. Lebih jauh, perubahan morfologi tidak hanya dijumpai pada mukosa gaster dan ileum, namun pada parenkhim hepar dan endotel. Hal ini menunjukkan pengetahuan terkait masalah serius pada iskemia/cedera reperfusi, yang dapat ditranslasikan pada hipoksia yang timbul pada luka bakar kritis.⁶⁷

Tekanan intraabdomen: hipertensi intraabdomen dan sindrom kompartemen abdomen

Selain isu sawar yang diikuti translokasi bakteri, kerusakan *junction* mukosa saluran cerna menyebabkan sekuestrasi cairan ke jaringan interstisium diikuti edema saluran cerna (*fluid creep*). Edema saluran cerna diperberat oleh pemberian cairan liberal sebagaimana kebocoran vaskular. Edema saluran cerna menyebabkan peningkatan tekanan intraabdomen yang direpresentasikan oleh tekanan intravesika. Tekanan intravesika (intraabdomen) mencapai 20 cm air menunjukkan hipertensi abdomen (*abdominal hypertension*), sedangkan bila melebihi 25 cm air menunjukkan sindrom kompartemen abdomen (*abdominal compartment syndrome*) yang kerap berakhir fatal. Tekanan intraabdomen menimbulkan efek kompresi dan mengganggu aliran mikro maupun makro di saluran cerna sendiri (edema usus), penurunan aliran vena balik sistemik (vena kava, *preload*), penurunan aliran ke ginjal, pendorongan diafragma menyebabkan gangguan perfusi ke serebral dan beban jantung meningkat.⁶⁸⁻⁷²

Kegagalan sistem pernapasan

Beberapa faktor menyebabkan kegagalan sistem pernapasan. Di fase awal, hiperventilasi berlangsung dengan konsekuensi menyebabkan kelelahan (*fatigue*) otot-otot pernapasan. Faktor yang paling sering terjadi sebagai penyebab kegagalan

pemapasan adalah kelebihan cairan (*overload*) yang memberi manifestasi edema paru. Edema paru tidak hanya disebabkan oleh kelebihan cairan, namun hiperinflamasi yang diikuti edema perialveolus akibat ramainya mediator inflamasi, diikuti distres pemapasan (*acquired respiratory distress syndrome, ARDS*).^{1,3,4,73-75} Faktor lain yang dapat menyebabkan kegagalan sistem pemapasan adalah pemberian darah masif (*transfusion related acute lung injury, TRALI*) termasuk albumin. Isu terakhir yang merupakan faktor penyebab kegagalan sistem pemapasan adalah kondisi patologik paru – kronis – seperti penyakit paru obstruktif menahun (PPOM), merokok, tuberkulosis paru, dan adanya cedera inhalasi.

Acute kidney injury

Acute kidney injury (AKI) yang sebelumnya disebut *acute renal failure* (ARF) telah lama diketahui sebagai suatu bentuk penyulit pada luka bakar.⁷⁶⁻⁷⁸ Di masa lalu, pengetahuan terbatas pada kerusakan ginjal akibat hipovolemia. Namun, pengetahuan kini menunjukkan bahwa sel-sel tubulus mengalami hipoksia dan di sistem kapiler yang memiliki fenestrasi endotel mengalami disfungsi dengan akibat edema masif disertai kegagalan filtrasi tubulus. Beban filtrasi meningkat drastis akibat hemokonsentrasi, hiperkoagulasi, dan mediator-mediator inflamasi.^{79,80} Hal ini terbukti pada praktik di lapangan, filter *continuous renal replacement therapy* (CRRT) yang memerlukan penggantian 8–10 kali perhari meski dengan pemberian antikoagulan (heparin, sitrat) sekalipun.

Gambar 7.1. Patomekanisme kerusakan tubulus ginjal akibat infeksi maupun hipoksia.

Hepatic failure

Tidak ada terminologi yang tepat menjelaskan kegagalan hepar terkait demikian kompleksnya fungsi hepar antara lain fungsi filtrasi, digesti, metabolisme dan detoksifikasi, sintesis protein, dan cadangan vitamin-mineral. Pada praktiknya, peningkatan enzim-enzim yang diproduksi oleh hepar menjadi pedoman dalam mengekspresikan fungsi hepar.⁸¹⁻⁸⁷

Penelitian kami menginduksi iskemia dan mengamati patologi parenkim hepar di zona sentral (periportal, zona 1), midzonal (zona 2), dan zona perifer (zona 3) dalam waktu delapan jam setelah sirkulasi kembali normal menunjukkan kelainan akibat cedera reperfusi. Kelainan parenkim yang dominan adalah dilatasi sinusoid hepar di zona 1 yang berbeda bermakna dengan zona 2 dan 3. Penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar malondialdehid secara bermakna dibandingkan dengan kontrol. Iskemia dan cedera reperfusi sebagai salah satu isu pada luka bakar menyebabkan kelainan pada parenkim hepar. Hipermetabolisme (hiperkatabolisme), produksi protein fase akut, sitokin yang beredar di sirkulasi (badai sitokin) dan faktor komplemen kesemuanya menyebabkan beban kerja hepar demikian berat.⁸¹⁻⁸⁷

Pada praktik klinik khususnya di bidang penyakit kritis pada sepsis, dua indikator utama dijadikan pegangan klinisi untuk mendapatkan gambaran fungsi hepar, antara lain AST/ALT dan bilirubin; dengan catatan, perubahan nilai-nilai AST/ALT untuk mendapatkan gambaran awal adanya perubahan/kerusakan hepar, sedangkan bilirubin untuk menggambarkan disfungsi.

Beberapa faktor yang berkontribusi pada disfungsi-kegagalan hepar:⁸¹⁻⁸⁷

- a. Syok. Beban kerja hepar mengalami peningkatan saat perfusi terganggu pada fase syok (hipoperfusi). Tergantung berat dan lamanya periode iskemia/hipoksemia, sel-sel hepar (hepatosit) bertoleransi dan beradaptasi terhadap hipoksia dalam kurun waktu singkat (1-4 jam).
- b. Respons inflamasi. Pada proses inflamasi, sel-sel hepar melepaskan protein fase akut yaitu protein C-reaktif yang menggambarkan derajat respons inflamasi. Produksi protein C reaktif merupakan beban kerja hepatosit dan mengonsumsi energi.
Maraknya sitokin beredar di sirkulasi baik pada fase hiperinflamasi maupun hipoinflamasi menyebabkan beban fungsi filtrasi hepar meningkat berlipat ganda. Aktivasi sistem komplemen dan tingginya *international normalized ratio* (INR) menambah beban kerja semakin tinggi.
- c. Hipermetabolisme. Hepar merupakan organ sebagai cadangan glikogen yang penting pada trauma berat dan sepsis. Penguraian glikogen (glikogenolisis)

berlangsung demikian hebat untuk memenuhi kebutuhan energi akibat inefektivitas glukosa.

Pankreatitis akut

Insiden pankreatitis akut relatif jarang, namun bukan merupakan suatu keniscayaan terjadi pada luka bakar karena beberapa faktor. Hipoperfusi splangnikus, hipoksia, cedera reperfusi, mediator proinflamasi dan beban metabolisme merupakan faktor-faktor yang berkontribusi. Kondisi akut ini jarang terdeteksi, kerap dikaitkan dengan riwayat konsumsi alkohol. Klinis, dijumpai gejala dan tanda abdomen akut yang menunjukkan peritonitis yang sulit dibedakan dengan pankreatitis akut oleh sebab lainnya. Karena diagnosis yang tidak tepat, tata laksana terlambat, prognosis penderita luka bakar yang mengalami pankreatitis akut menjadi buruk.^{75,88} Pankreatitis dan luka bakar, keduanya merupakan entitas yang berpotensi besar memicu respons inflamasi yang tidak terkendali sebagaimana konsep Bone.⁸⁹

Sequential organ failure assessment

Suatu skor yang kini banyak digunakan di bidang penyakit kritis adalah skor *sequential organ failure assessment* (SOFA).¹⁵ Meski skor ini menggambarkan kondisi organ sistemik secara universal (tidak spesifik luka bakar), namun penerapan klinik untuk mendeteksi status organ akan sangat membantu klinisi.^{16,17} Saat ini tersedia fasilitas yang memudahkan klinisi untuk mendeteksi dan menghitung skor melalui kalkulator daring tidak berbayar. Pengembang menambahkan pedoman praktis yang memberikan arahan pada pengguna untuk mengambil langkah-langkah yang diperlukan sebagai tindak lanjut temuan (perhitungan skor).

Hal yang perlu digarisbawahi adalah tidak ada satupun skor yang spesifik, namun cukup representatif dengan spesifisitas dan sensitivitas yang menggambarkan derajat disfungsi-kegagalan organ dengan mortalitas.

8. Tata laksana

Yefta Moenadjat

Pada bab–bab sebelumnya disampaikan masalah yang dapat dijumpai pada luka bakar di fase awal maupun lanjut beserta uraiannya. Hal yang perlu mendapat perhatian adalah sindrom sepsis yang dijumpai pada entitas nonluka bakar umumnya dijumpai setelah beberapa hari pascapaparan terhadap sumber, dijumpai jauh lebih awal padaluka bakar, yaitu pada fase syok. Dengan demikian, penerapan istilah syok luka bakar membedakannya dengan syok akibat trauma lainnya dan syok luka bakar merepresentasikan sindrom sepsis. Tidak salah bila sepsis luka bakar memiliki karakteristik tersendiri.

Dalam tata laksana, prinsip pencegahan diawali dengan identifikasi masalah dan upaya–upaya yang dilakukan dalam menyikapi masalah, mengantisipasi masalah lain yang akan timbul harus bersifat strategis. Tata laksana strategis di sini dimaksudkan ‘mengendalikan’ respons inflamasi agar terhindar dari hiperinflamasi yang berlanjut dengan immunosupresi dan berakhir fatal. Dengan demikian, tata laksana strategis dimulai sejak kesempatan pertama menghadapi kasus luka bakar saat presentasi awal di instalasi gawat darurat, mengatasi syok luka bakar, termasuk tata laksana luka yang berpotensi mengalami konversi dan memicu kondisi hiperinflamasi. Respons inflamasi sebagaimana disampaikan pada bab sebelumnya merupakan proses awal dari penyembuhan yang sifatnya konstruktif. Klinisi akan mengamati dan bertindak selaras dengan respons alami ini dan mengupayakan agar respons inflamasi berlangsung. Bertindak selaras mengandung makna mendalam, tidak melakukan tindakan maupun rangkaian tindakan maupun obat–obatan yang memicu respons inflamasi bertambah berat – ke arah terjadinya hiperinflamasi, dan sebaliknya tidak menekan respons inflamasi atau obat–obatan antiinflamasi yang akan menyebabkan anergi hingga terjadi immunosupresi. Intinya, mengupayakan respons alami berlangsung konstruktif dan mendukung kebutuhan sel/jaringan tubuh yang beradaptasi terhadap perubahan inflamatif agar tidak mengalami deviasi ke arah hiperinflamatif yang destruktif. Orientasi pada perubahan dan kebutuhan sel/jaringan dan tidak menambah beban sel/jaringan. Lebih lanjut, perubahan sel/jaringan ini diamati melalui data objektif dan menghindarkan penilaian subjektif. Hal ini merupakan esensi dari tata laksana strategis.

Disadari bahwa luka bakar kritis dihadapkan pada demikian sarat kompleksitas masalah, hingga memerlukan tata laksana yang melibatkan berbagai disiplin ilmu terkait. Tata laksana strategis hanya akan berhasil manakala tim yang merupakan pakar dari berbagai bidang/multidisiplin memahami dan menguasai masalah dalam perspektif yang sejalan. Karenanya kebersamaan dalam tim dimulai dengan pemahaman yang sama mengenai masalah, dan berorientasi pada tata laksana yang sejalan pula. Hal ini hanya dapat dicapai dengan membina kerjasama tim yang baik.

Tata laksana strategis didasari fakta yang terjadi (*problem based*) yang kerap berbeda dengan teori di buku (*theoretical based*), didukung oleh penelitian di populasi Indonesia dengan karakteristik spesifik Indonesia (diwarnai keterlambatan tata laksana) yang berbeda dengan populasi di negara maju. Harus diakui terdapat banyak hal yang bersifat kontroversi dalam tata laksana strategis ini, hal ini terkait paradigma yang selama ini dianut mengacu pada buku teks dan keilmuan yang diturunkan dari pendahulu. Di masa lalu, gangguan sirkulasi pada luka bakar terpaku pada kondisi hipovolemia, yang dapat diatasi dengan pemberian sejumlah volume. Peningkatan permeabilitas kapiler yang terjadi diyakini sebagai respons alami yang akan kembali dalam 72 jam pascaluka bakar. Sayangnya, penelitian–penelitian luka bakar kritis memang termasuk yang jarang dijumpai, terutama penelitian dengan karakteristik keterlambatan seperti dijumpai di Indonesia. Para pakar di Indonesiapun lebih memilih pedoman yang telah mapan sebagaimana tertulis di buku–buku pegangan.

Melalui suatu perjalanan panjang, penulis telah mendapatkan beberapa pedoman yang merupakan kunci keberhasilan tata laksana strategis sejak 2007 yl. yang akhirnya diikuti penurunan mortalitas luka bakar kritis dengan karakteristik spesifik Indonesia, meski hingga akhir tahun 2022 ini masih mendapat tentangan dari kelompok kepakaran (*peer group*) yang menyoalkan perubahan protokol tata laksana dan masih enggan berpaling dari pedoman/paradigma lama.

Tata laksana pemberian cairan yang berorientasi pada restorasi perfusi, modulasi sistem metabolisme melalui tata laksana nutrisi dan strategi pemberian medikamentosa serta tata laksana luka merupakan garis besar yang mendapatkan penekanan; masing–masing diuraikan pada bab–bab berikut.

9. Tata laksana pemberian cairan

Yefta Moenadjat

Pemberian cairan pada luka bakar merupakan isu paling kontroversial sejak duapuluh tahun. Berikut diuraikan tata laksana pemberian cairan pada luka bakar dengan penjabaran berdasarkan jenis cairan yang diberikan, yaitu cairan kristaloid, koloid, dan cairan hipertonik.¹

8.1.1. Cairan kristaloid

Resusitasi cairan (pemberian sejumlah besar cairan dalam waktu singkat) pada luka bakar yang mengacu pada pemberian cairan kristaloid liberal menurut perhitungan luas permukaan tubuh yang terlibat (persentasi luas *total burned surface area*, TBSA)²⁻⁵ menunjukkan demikian tingginya mortalitas. Mortalitas terjadi pada waktu singkat (kurang dari 48 jam) dan lambat (kurang dari lima hari pertama) yang hampir tidak pernah disadari sebagai suatu penyulit yang timbul akibat *fluid creep*.⁶⁻¹⁰ Hal ini terkait pola pikir yang dianut selama ini, bahwa pada luka bakar terjadi hipovolemia yang harus diatasi dengan pemberian sejumlah volume; dalam suatu periode tertentu: separuh jumlah dalam delapan jam pertama dan separuh sisanya dalam enambelas jam berikutnya.

Contoh perhitungan pemberian cairan kristaloid untuk luka bakar 40% pada penderita dengan berat badan 50kg adalah $4 \text{ mL} \times 50 \text{ kg} \times 50\%$ atau 8.000 mL dalam 24 jam pertama. Jumlah ini mencapai 8.000/3.500 mL atau 2,285 kali volume cairan intravaskular penderita ini. Bila pada kondisi normal, 1.000 mL cairan kristaloid yang diberikan melalui jalur intravena hanya bertahan sepertiga (atau kurang lebih 300 mL) sementara sisanya berpindah ke jaringan interstisium. Dengan berlangsungnya *fluid creep* (peningkatan permeabilitas kapiler, kebocoran kapiler), volume yang bertahan di kompartemen intravaskular pada kondisi normal hanya sepertiga, atau dengan kata lain, maksimal 2.400 mL; dengan adanya kebocoran tentu jumlah ini akan berkurang lagi – sehingga penderita tetap berada dalam kategori hipovolemia. Sebagai konsekuensi, klinisi akan menambah sejumlah cairan kristaloid yang menambah beban jaringan karena akumulasi cairan semakin tinggi.

Selama ini dianggap permeabilitas kapiler yang berhubungan dengan hipovolemia akan kembali normal dalam waktu 72 jam pascaluka bakar.¹¹ Ternyata, dengan disfungsi endotel yang tidak berbeda pada daerah luka bakar dengan daerah nonluka bakar (sistemik), masalah terkait *fluid creep* dijumpai hingga 10–14 hari pada

penderita–penderita yang bertahan hidup.¹² Edema masif merupakan penyulit yang timbul akibat luka bakar dan pemberian cairan kristaloid liberal yang kerap diikuti sindrom rongga ketiga dengan mortalitas tinggi^{9,13–20} (lihat kembali bab 7 mengenai disfungsi–kegagalan multiorgan).

8.1.2. Cairan koloid

Sebagai upaya menghindari penyulit pemberian sejumlah besar cairan, diberikan cairan koloid dengan osmolaritas tertentu (isoosmolar dengan berat molekul hingga 80 kDa, dan hiperosmolar dengan berat molekul >180–120 kDa). Volume cairan yang diberikan jauh lebih kecil dan berbeda secara bermakna dibandingkan dengan pola pemberian cairan kristaloid liberal; dikenal dengan sebutan *small volume resuscitation*.^{15,17,19,21–35} Idenya diawali penelitian Pruitt terkait *the pendulum is back* akibat pemberian cairan kristaloid masif⁸⁶ dan prinsip Gosling mengenai pemberian kristaloid ‘layaknya menaburkan garam di lautan’.³⁷

Sejumlah (kecil) volume cairan koloid setara dengan kemampuan cairan kristaloid untuk memenuhi kebutuhan volume – mengatasi hipovolemia. Tekanan osmotik cairan koloid (dikenal dengan sebutan tekanan onkotik) menyebabkan cairan bertahan di kompartemen intravaskular; tidak sebagaimana cairan kristaloid yang lebih terakumulasi di jaringan interstisium. Beberapa parameter volume yang dijadikan pegangan di klinik seperti tekanan vena sentral, tekanan rerata arteri (*mean arterial pressure*) dicapai lebih awal, dalam delapan jam pertama pascainisiasi pemberian cairan.³⁸ Awalnya, fenomena ini diyakini sebagai *sealing effect* cairan koloid. Namun belakangan hari, efek ini tidak terbukti seperti yang diduga sebelumnya.^{39,40}

Untuk pemberian cairan koloid, terdapat beberapa pertimbangan khusus. Pertama, berat molekul cairan. Meski berat molekul sama dengan osmolaritas cairan intravaskular (plasma, yaitu 65 kDa), tekanan osmotik koloid tidak cukup mampu mempertahankan tekanan osmotik cairan intravaskular karena terdapat celah endotel luas–ekstensif. Hal ini ditunjukkan oleh cairan koloid yang terdeteksi di jaringan interstisium dan menyebabkan ketidakseimbangan tekanan hidrostatik–tekanan osmotik intravaskular dengan tekanan hidrostatik–tekanan osmotik di jaringan interstisium, yang menyebabkan cairan intravaskular ditarik (‘dihisap’)

lebih lanjut ke jaringan interstisium.⁴¹ Kejadian ini menjelaskan patomekanisme pemberian albumin (berat molekul 68 kDa) yang kerap diunggulkan pada tata laksana resusitasi cairan luka bakar kritis.⁴²⁻⁴⁴ Albumin mengisi ruang interstisium terutama perialveolus yang rentan pada penyakit kritis seperti luka bakar. Pembuluh kapiler di sekitar alveolus mengalami peningkatan permeabilitas kapiler (lihat kembali bab 7 mengenai disfungsi-kegagalan multiorgan), dengan akumulasi cairan (edema) pertukaran oksigen pada kapiler alveoli terhambat; sejalan dengan penjelasan *transfusion related acute lung injury* (TRALI).⁴⁵ Berdasarkan pengetahuan ini, diupayakan pemberian cairan koloid hiperosmolar (berat molekul >80 kDa) dan efektif mengatasi masalah yang dihadapi terkait kebocoran kapiler. Efektivitas klinis mengupayakan normovolemia yang ditunjukkan oleh tekanan vena sentral dan tekanan rerata arteri sama baiknya dengan cairan koloid isoosmolar.^{40,41,46-48}

Namun, pemberian cairan koloid baik isoosmolar maupun hiperosmolar tidak tanpa efek yang tidak diinginkan. Selain penyulit paru, penyulit lain yang timbul adalah gangguan pembekuan darah. Diketahui semua koloid, baik koloid organik maupun sintetik memengaruhi sistem koagulasi. Peningkatan INR dengan diastasis hemoragik atau trombosis vena merupakan fenomena klinik yang kerap dijumpai dan menyebabkan penyulit lanjut lainnya.⁴⁹⁻⁵¹ Pemberian cairan koloid juga diikuti penyulit ginjal (AKI).^{52,53} Hampir semua penderita yang mendapatkan cairan koloid diikuti penurunan fungsi ginjal ditandai oleh peningkatan klirens kreatinin. Bahkan, penderita yang ditatalaksana dengan *continuous renal replacement therapy* (CRRT) lebih awalpun tidak menunjukkan prognosis lebih baik.⁵⁴ Meski tidak diperoleh bukti cukup kuat, penelitian kami menunjukkan penderita yang mendapatkan cairan koloid berat molekul besar (>80 kDa, hiperosmolar) dihadapkan penyulit ginjal lebih kerap dibandingkan dengan cairan koloid isoosmolar.^{55,56}

8.1.3. Cairan hipertonik

Pada seri kami, cairan hipertonik (mengandung natrium 250 mEq/L) tidak ditujukan sebagai tata laksana awal untuk mengatasi syok luka bakar sebagaimana diajukan oleh Monafó (1973).⁵⁷ Tata laksana pemberian tunggal sebagai sarana resusitasi pada dua kasus diikuti mortalitas 100%. Kasus mortalitas pertama diikuti kovulsi

dan hilang kesadaran dalam waktu singkat, menunjukkan demielinisasi pontin. Diketahui bahwa penyulit tersebut timbul pada pemberian cairan secara cepat. Pada kasus mortalitas kedua, pemberian secara lambat, namun tujuan resusitasi tidak menunjukkan keberhasilan. Pada kedua kasus dijumpai asidosis hiperkloremik yang sulit diatasi dan tata laksana pemberian sebagai sarana resusitasi tidak dilanjutkan untuk alasan keamanan. Pemberian cairan hipertonik merupakan bagian dari *small volume resuscitation* bertujuan mengurangi kebutuhan cairan dan yang terpenting adalah mengupayakan tekanan hidrostatik cairan di ruang intravaskular; mencegah *fluid creep* berkelanjutan. Pemberiannya dipantau ketat pemeriksaan elektrolit dan analisis gas darah, didasari pengalaman buruk pada dua kasus yang disampaikan sebelumnya. Volume yang diberikan tidak lebih dari 500 mL dalam 24 jam, diindikasikan bila cairan yang diberikan mencapai/melebihi volume cairan intravaskular seorang penderita. Penyulit yang timbul pada pemberian cairan hipertonik adalah gangguan fungsi ginjal sebagaimana cairan koloid.

8.1.4. Tata laksana cairan berorientasi pada perbaikan perfusi

Tidak ada terminologi yang tepat untuk pola pemberian cairan ini selain *perfusion targeted resuscitation*.^{29,46,58,59} Dilatari pengalaman buruk kasus–kasus luka bakar sebelumnya yang mendapatkan tata laksana pemberian cairan berorientasi pada upaya mengatasi hipovolemia, pola pemberian cairan dimaksud berorientasi pada restorasi perfusi. Konsepnya konsisten dengan definisi syok, yaitu terganggunya perfusi, tujuan resusitasi/pemberian cairan adalah untuk restorasi perfusi, dan pemantauan ditujukan pada perbaikan parameter perfusi baik sistemik (makrosirkulasi) maupun mikrosirkulasi.^{58,60,61}

a) Pemberian sel darah merah (*packed red cells*)^{62–65}

Cairan kristaloid maupun koloid diberikan untuk mengganti defisit volume, namun faktanya tidak diikuti perbaikan perfusi. Atas dasar pola pikir sederhana, bahwa perfusi hanya dapat diperbaiki dengan pemberian sel darah merah. Kontroversi pada luka bakar kritis adalah suatu kondisi hemokonsentrasi.^{66–71} ⁶⁶Hemokonsentrasi merupakan suatu kondisi yang sangat logis pada luka bakar kritis, dijumpai sebagai dampak *fluid creep* yang didasari disfungsi endotel. Namun, kondisi ini hampir luput dari perhatian yang semata menyoalkan hipovolemia. Ironisnya, dengan hemokonsentrasi (kerap konsentrasi hemoglobin mencapai 21 g/dL) perfusi di tingkat sel tidak terselenggara

(definisi syok). Hal ini dapat dijelaskan karena eritrosit terperangkap dalam jalinan fibrin yang terbentuk pada trombosis mikro (maupun makro) yang menjerat eritrosit dan leukosit di dalam lumen intravaskular terutama di pembuluh kapiler.^{51,72-76}

Kondisi sebagaimana diuraikan, tidak dapat dikoreksi dengan pemberian cairan kristaloid maupun koloid. Dengan demikian, diperlukan pemberian sel darah merah (dalam hal ini *packed red cells*, PRC) untuk memperbaiki perfusi. Pemberian PRC di awal mengacu pada beberapa hal. Indikasinya jelas bila dijumpai gangguan perfusi (yang digambarkan oleh utilisasi oksigen global/sistemik seperti nilai *mixed vein oxygen saturation*, $S_{mv}O_2$, atau *central vein oxygen saturation*, $S_{cv}O_2$) maupun mikrosirkulasi (konsentrasi asam laktat darah/asidosis laktat dan hiperglikemia). Jumlah yang diberikan tidak berpedoman pada nilai kelaziman perhitungan pemberian sel darah merah, yaitu konsentrasi hemoglobin; karena terdapat hemokonsentrasi (yang diperkuat dengan nilai hematokrit). Pedoman pemberian empiris 200–250 mL (satu kantong) dengan mengamati perbaikan parameter perfusi. Pemberian diberikan selama fase kritis 48 jam pertama pascaluka bakar,⁷⁷ ditambah satu hari lagi untuk melengkapi. Pemberian tersebut dibatasi 200–250 mL perhari selama tiga hari berturut-turut, tidak diteruskan untuk mencegah efek yang tidak diinginkan, yaitu *transfusion related immunosuppression* dan TRALI. Hal lain yang perlu diamati adalah hemodilusi yang terjadi dalam waktu singkat akibat pemberian koloid – khususnya produk darah. Hemodilusi yang terjadi dalam waktu singkat (<24 jam) diikuti prognosis buruk.

Seri penelitian kami menunjukkan pemberian PRC pada tiga hari pertama diikuti terselenggaranya perfusi (restorasi perfusi), diikuti penurunan konsentrasi hemoglobin dalam waktu 72 jam. Kasus–kasus luka bakar kritis terselamatkan dari penyulit dan bertahan hidup.

b) Cairan kristaloid

Pola pemberian cairan tidak hanya mengandalkan pemberian produk darah (PRC) untuk restorasi perfusi. Cairan kristaloid mutlak diberikan karena pemberian peroral/enteral tidak akan mencukupi. Pedoman pemberian cairan kristaloid mengacu pada volume intravaskular penderita, yaitu 10% dari jumlah

cairan tubuh (70% berat badan) dalam 24 jam. Jumlah yang diberikan tidak berorientasi pada koreksi hipovolemia, namun untuk menjaga volume cairan intravaskular pada kondisi fisiologis. Pola pemberian cairan ini dapat dikatakan mengacu pada pola pemberian restriktif; terbatas volume cairan (intravaskular) individu.⁵⁹

Cairan tubuh individu (total = 70%) dengan berat badan 70 kg adalah 49 L.
Cairan intravaskular individu ini (10% dari volume total) = 4,9L

Pemberian cairan mengabaikan luas permukaan tubuh yang tercederai (TBSA),⁷⁸ tidak memperhitungkan penguapan (karena humidifikasi di negara tropis berbeda dengan negara lain yang selalu memperhitungkan penguapan) dan kebutuhan lain seperti penambahan cairan untuk cedera inhalasi. Cairan peroral maupun enteral yang diberikan turut diperhitungkan pada pola pemberian cairan restriktif ini. Selanjutnya, cairan yang diberikan dikurangi jumlah PRC (200–250 mL) untuk menjaga euvolemia. Demikian pula halnya bila ditambahkan plasma, jumlah cairan kristaloid dikurangi kembali.

Di dalam literatur disebutkan fase kritis luka bakar adalah 48 jam pertama,⁷⁷ tata laksana resusitasi ditujukan pada kurun waktu tersebut. Namun, pada populasi di Indonesia tidak demikian halnya. Fase kritis berlangsung 5–7 hari pascaluka bakar. Pola pemberian restriktif diterapkan dalam tiga hari pertama, selanjutnya diberikan cairan dengan dosis pemeliharaan selama 3–5 hari; saatnya dilakukan intervensi terhadap luka.

Pada beberapa kondisi, kadang diperlukan penambahan cairan. Kekurangan ditandai demikian rendahnya tekanan rerata arteri dan atau tekanan vena sentral dan diketahui terdapat kekurangan saat dilakukan uji pemberian cairan (*fluid challenge*). Untuk prosedur uji ini, tidak lebih dari 500 mL cairan kristaloid diberikan dalam waktu singkat (satu jam). Bila terjadi peningkatan tekanan rerata arteri. Atau tekanan vena sentral, hal ini menunjukkan status hidrasi kurang. Namun, bila prosedur pemberian cairan ini tidak menunjukkan respons pada tekanan rerata arteri maupun tekanan vena sentral, hal tersebut tidak menunjukkan penderita kekurangan cairan melainkan sebab lainnya dan penambahan cairan justru menyebabkan masalah bertambah berat.⁷⁹⁻⁸¹ Hal

yang perlu digarisbawahi adalah dengan pola restriktif seperti ini, penderita kritis terselamatkan dari penyulit dan bertahan hidup.

c) *Fresh frozen plasma*

Plasma segar mengandung faktor pembekuan diperlukan pada kasus luka bakar kritis yang dihadapkan pada masalah hiperkoagulabilitas dan memiliki kecederungan mengalami penyulit baik berupa diastasis hemoragik maupun koagulopatia (trombosis vena). Pemberian plasma tidak merupakan suatu rutinitas, namun berpedoman pada INR yang cenderung melebihi 1X. Bila memang terindikasi, maka plasma dalam bentuk *fresh frozen plasma* (FFP) diberikan 200–250 mL (1 kantong) dalam 24 jam selama tiga hari berturut-turut sebagaimana PRC. Pemberiannya tidak melebihi pedoman harian untuk mencegah efek yang tidak diinginkan, yaitu *transfusion related immunosuppression* dan TRALI dan pemberiannya dipantau dengan memperhatikan INR, dan pada kondisi sangat berat, ditambah D-dimer.^{82–84}

Dengan pemberian plasma mengandung faktor pembekuan, penderita kritis terselamatkan dari penyulit berupa gangguan koagulasi (hiperkoagulasi), meski pada beberapa *guideline*, FFP tidak direkomendasikan sebagai upaya pencegahan timbulnya gangguan koagulasi. Salah satu alasan pemberian pada luka bakar adalah kondisi hipergoagulasi yang terjadi akibat trombosis mikro di pembuluh-pembuluh darah baik makro maupun mikro terkait derajat inflamasi yang bersifat ekstensif.

Pemberian cairan dalam jumlah yang dibatasi ini oleh sebagian besar klinisi khususnya di Indonesia dianggap inadeguat, namun pengalaman lebih dari 10 tahun menunjukkan *less is more*⁸⁵ – lebih baik kekurangan cairan, namun penderita bertahan hidup; sebaliknya penderita yang mendapatkan cairan liberal hampir selalu berakhir dengan mortalitas.⁸⁶ Penulis memulai pola pemberian cairan restriktif sejak 2007 yang diterapkan dalam praktik tata laksana luka bakar kritis hingga kini. Penderita luka bakar kritis tidak lagi dihadapkan pada penyulit sebagaimana diuraikan pada bab-bab sebelumnya dan dapat bertahan hidup. Tidak dipungkiri, pada tahun yang sama diperkenalkan pola pemberian cairan balans (*balanced fluid resuscitation*)⁸⁷ untuk kasus trauma – terkait syok hemoragik dan penyakit kritis yang dilaporkan memberi keluaran baik hingga tahun 2018 yl.⁸⁸ Namun, saat pola pemberian cairan balans untuk trauma ini kami sampaikan di forum bedah (2010), senior-senior bedah beromentar agar dikaji lebih lanjut untuk dapat

diimplementasikan. Seiring berjalannya waktu, penelitian dengan tingkat hirarki tertinggi (tinjauan sistematis, metaanalisis) menunjukkan keunggulan pola pemberian cairan ini.⁸⁸⁻⁹⁶ Hingga kini belum pernah ada laporan penerapan pola pemberian tersebut pada luka bakar.

Pengertian balans atau seimbang pada pola tersebut dijelaskan dalam berbagai aspek, namun bukan keseimbangan cairan masuk dan keluar (*fluid balance*). Pertama, jenis cairan yang terdiri dari kristaloid, koloid dan darah dengan perbandingan 1:1:1. Kedua, kandungan elektrolit terkandung pada cairan kristaloid sebanding dengan konsentrasi elektrolit darah manusia.^{88,90}

	Plasma	NaCl 0,9%	Ringer's lactate	Balanced electrolyte solution
Natrium	135-145	154	131	140
Kalium	3,5-5,3		5	5
Kalsium	2,2-2,6		2	0
Magnesium	0,7-1,2		0	1,5
Klorida	95-105	154	111	98
Prekursor bikarbonat	24-32		Laktat 29	Asetat 27 Glikonat 23
Rasio Na:Cl	1,28-1,45:1	1:1	1,18:1	1,43:1
Osmolalitas	275-295	308	276	294

*Penambahan deskrose menyebabkan cairan bersifat hiposmolar.

Di tahun 2007, cairan dimaksud pada saat itu tidak dijumpai di pasaran dan tidak diproduksi secara luas; namun di akhir tahun 2020, cairan dimaksud telah diperoleh di Indonesia. Penelitian di bidang penyakit kritis di Indonesia juga telah menunjukkan keluaran yang lebih baik dengan pemberian cairan ini; meski tidak secara khusus pada kasus luka bakar.⁹⁷

10. Monitor perfusi

Yefta Moenadjat

Monitor (pemantauan) merupakan bagian penting prosedur tata laksana pemberian cairan pada luka bakar kritis. Selama ini pemantauan ditujukan pada stabilitas hemodinamik; karena hemodinamik merupakan syarat utama terselenggaranya perfusi. Namun, pada banyak kesempatan – bahkan dengan kekerapan tinggi – stabilitas hemodinamik yang digambarkan oleh beberapa parameter tidak mencerminkan terselenggaranya perfusi. Di sisi lain, syok – khususnya sepsis – luka bakar yang menjelaskan terganggunya perfusi memerlukan tata laksana berorientasi pada perbaikan perfusi yang tentunya memerlukan pemantauan perfusi sebagai target (*endpoint*) tata laksana.

Perbedaan perspektif ini kerap mendasari kegagalan tata laksana pertolongan awal – bahkan manakala sepsis berkembang – yang kerap tidak disadari oleh para klinisi. Lebih lanjut, beberapa parameter yang dianut di bidang penyakit kritis pada tata laksana syok (selain luka bakar), tidak sejalan dengan patomekanisme yang terjadi pada luka bakar kritis.

Pada sub bab ini diuraikan kedua jenis pemantauan, yaitu pemantauan hemodinamik dan pemantauan perfusi beserta parameter–parameternya, yang akan memberikan gambaran bagi para klinisi pada pemantauan.

Monitor hemodinamik

Monitor dalam kamus Merriam–Webster dijelaskan sebagai *one that warns or instructs*; definisi ini sesuai etimologi yang menjelaskan ‘monitor’ berasal dari bahasa latin *monit* yang berarti *warned* dari kata *monere* (*warning*). Klinisi memonitor sinyal atau informasi yang menunjukkan individu/penderita yang dipantaunya berada dalam keadaan yang membahayakan/mengancam jiwa.

Pengertian hemodinamik adalah faktor–faktor fisik yang berperan dalam terselenggaranya aliran darah (sirkulasi). Hukum Ohm menjelaskan bahwa faktor fisik yang memengaruhi aliran darah (sirkulasi) adalah adanya perbedaan tegangan

(voltase) dan perbedaan tekanan (P, tenaga pendorong, gradien tekanan, tekanan perfusi) di sepanjang pembuluh darah, dan resistensi pembuluh darah.

$$\text{Aliran (flow, F)} = \frac{\text{Tekanan}}{\text{Resistensi}} = \frac{\delta P}{R} = \frac{(P_A - P_V)}{R}$$

Perbedaan tekanan antara dua titik di sepanjang pembuluh darah dicerminkan oleh perbedaan tekanan arteri (P_A) dengan tekanan vena (P_V).

Resistensi dipengaruhi beberapa hal, yaitu diameter dan panjang pembuluh darah, sistem tatanan jalinan (serial/paralel), karakteristik fisik darah (viskositas, aliran laminar/turbulens), dan mekanisme ekstrasvaskular yang mengatur sistem vaskulatur.

Tekanan dipengaruhi oleh tekanan hidrostatik dan tekanan osmotik di dalam lumen pembuluh darah dan jaringan interstisium. Adanya perbedaan tekanan hidrostatik di dalam lumen dengan jaringan interstisium menyebabkan cairan berpindah ke jaringan interstisium. Sebaliknya, tekanan osmotik di dalam lumen yang dipengaruhi koloid (plasma) mempertahankan cairan tetap berada di dalam lumen. Proses ini berlangsung di pembuluh kapiler.

Tekanan dipengaruhi oleh demikian banyak faktor untuk terselenggaranya perpindahan cairan (sirkulasi). Sebagai pedoman dalam klinik, tekanan rerata arteri (*mean arterial pressure*, MAP) merupakan parameter ideal; bukan tekanan darah sistolik maupun diastolik.

Selain tekanan, volume berperan penting sebagai salah satu parameter terselenggaranya sirkulasi. Namun, hingga kini belum ada metode terbaik menentukan volume cairan secara akurat di klinik. Perhitungan volume cairan intravaskular ditentukan secara empirik berdasarkan berat badan aktual, yaitu 10% dari 70% berat badan (60% usia lanjut, 80% neonatus dan bayi).

Sejumlah volume cairan intravaskular ini terdistribusi pada sistem sirkulasi sebagaimana diuraikan pada gambar 8 berikut.

Berdasarkan organ, sebagian besar volume cairan terdistribusi pada kulit, jaringan lemak dan sistem muskularis (23%), ginjal (22%), sistem porta (21%), dan saluran cerna (20%). Organ–organ ini merupakan organ–organ yang mengalami dampak langsung saat terjadi hipoperfusi.

Pedoman hipovolemia pada syok hemoragik American College of Surgeon yang diadopsi oleh komite trauma 1955 menguraikan empat kategori defisit volume intravaskular dengan masing–masing gejala/tanda dan tata laksana.

	Kelas I	Kelas II	Kelas III	Kelas IV
Kehilangan darah (mL)	s/d 750	750–1500	1500–2000	≥2000
Kehilangan darah (%)	s/d to 15	15–30	30–40	≥40
Frekuensi nadi	< 100	>100	>120	≥ 140
Tekanan darah	Normal	Normal	Menurun	Menurun
Tekanan nadi	Normal / meningkat	Menurun	Menurun	Menurun
Pengisian kapiler	Normal	Menurun	Menurun	Menurun
Frekuensi napas	14–20	20–30	30–40	> 35
Produksi urin (mL/hr)	30/lebih	20–30	5–15	Tidak ada
SSP– status mental	Ansietas	Ansietas	Ansietas–konfusi	Konfusi–lethargia
Tata laksana cairan	Kristaloid	Kristaloid	Kristaloid+ Darah	Kristaloid+ Darah

Pedoman ini tidak dapat dijadikan pegangan pada luka bakar karena perbedaan patomekanisme defisit volume intravaskular.

Indikator hemodinamik

Dua indikator diperlukan dalam melakukan monitor hemodinamik, masing–masing merepresentasikan tekanan dan volume. Keduanya saling berkaitan satu dengan lainnya. Tekanan digambarkan oleh tekanan rerata arteri (*mean arterial pressure*, MAP) yang dapat dihitung secara sederhana sebagai berikut, bila tidak ditampilkan di layar monitor:

$$\text{MAP} = \frac{\text{tekanan darah sistolik} + 2 (\text{tekanan darah diastolik})}{3}$$

Volume diperhitungkan secara empirik. Tidak ada instrumen khusus di klinik yang dapat digunakan menghitung volume. Karenanya, volume direpresentasikan oleh tekanan yang merupakan indikator lemah dan banyak menimbulkan kontroversi.

Pengetahuan yang mendasarinya diuraikan dalam gambar berikut:

Tekanan vena sentral (*central venous pressure, CVP*) merepresentasikan tekanan darah rata-rata di kompartemen vena. Sedangkan terminologi tekanan vena sentral menjelaskan tekanan vena di rongga toraks (vena kava) yang berdekatan dengan atrium kanan (menggambarkan tekanan di atrium kanan). Tekanan ini diperlukan dalam menentukan tekanan pengisian (*filling pressure*) dan *preload* ventrikel kanan yang meregulasi volume sekuncup (*stroke volume*) sesuai mekanisme Frank–Starling. Perubahan nilai tekanan vena sentral (ΔCVP) ditentukan oleh perubahan volume (ΔV) darah di vena torasik dibagi dengan *compliance*.^{1–4}

$$\Delta\text{CVP} = \Delta\text{V}/\text{Cv}$$

Oleh karena itu, tekanan vena sentral mengalami peningkatan bila terjadi peningkatan volume vena atau mengalami penurunan bila terjadi penurunan *compliance* vena. *Compliance* vena bukan suatu hal yang statis, dipengaruhi berbagai faktor seperti *cardiac output*, aktivitas respirasi, kontraksi otot skelet, tonus simpatetik, tekanan hidrostatis, venodilator, dan kelainan jantung (gagal jantung, angina).^{3,5–7}

Dijelaskan lebih lanjut, beberapa faktor yang berperan dalam peningkatan tekanan vena sentral, antara lain:^{1,8}

Faktor yang berperan	Perubahan primer
Penurunan <i>cardiac output</i>	V
Peningkatan volume darah	V
Konstriksi vena	C
Perubahan posisi: berdiri ke supinasi	V
Dilatasi arteri	V
Ekspirasi paksa (misa, Valsava)	C
Kontraksi otot (abdomen dan tungkai)	V, C

Keterangan: C = *compliance*, V = volume

Nilai ambang berkisar antara 8–12 mmHg (bila menggunakan satuan cmH₂O, maka perlu dilakukan konversi 1 mmHg = 0,73555912101486 cmH₂O) menunjukkan batas maksimal dan dijadikan pedoman untuk menghentikan pemberian cairan; bukan merupakan target melakukan inisiasi resusitasi sebagaimana diyakini selama ini.^{9,10} Untuk kepraktisan klinis, nilai ambang yang menunjukkan adanya hipovolemia adalah 2 cmH₂O; penderita mengalami hipovolemia bila nilai CVP <2 cmH₂O.⁶

Monitor perfusi

Berdasarkan pengetahuan dasar mengenai faktor–faktor yang memengaruhi hemodinamik, maka berikutnya monitor perfusi berdasarkan sistematika berpikir fundamental yang diuraikan pada gambar berikut dapat mendapatkan konfirmasi terjadinya gangguan perfusi (baca: ambilan dan utilisasi oksigen oleh sel) yang mengancam kehidupan sel/organ dan penderita.

Nilai–nilai perfusi diperoleh dari beberapa pemeriksaan baik klinis maupun laboratorik dan terdiri dari parameter yang menggambarkan perfusi global/sistemik serta regional yang saling berkaitan satu dengan lainnya.

Indikator perfusi

Perfusi global digambarkan beberapa indikator sederhana sebagaimana dijabarkan berikut:²

1. Tekanan rerata arteri
2. *Capillary refill: capillary refilling time* (CRT)
3. Perfusi ke kulit (*mottling*)
4. Suhu ekstremitas
5. Kadar laktat darah
6. pH darah arteri, defisit basa (*base excess*), dan karbonat (HCO₃)
7. Saturasi oksigen vena campur (*mixed venous oxygen saturation, SmvO₂*), atau vena sentral (ScvO₂)
8. pCO₂ *mixed vein*
9. pCO₂ jaringan
10. Oksigenasi otot skelet (StO₂)

Perfusi sel terselenggara bila tekanan rerata arteri >65 mmHg dengan CRT <2 detik. Perfusi ke kulit memburuk menyebabkan perubahan kulit berupa bintik-bintik (*mottling, cutis marmorata, rivedo reticularis*) akibat stagnasi aliran (hiperkoagulabilitas dan viskositas darah yang mengalami peningkatan secara nyata di pleksus dermal-subdermal). Bintik cukup bervariasi pada setiap individu (lihat gambar 12). Akibat stagnasi aliran, selain *mottling*, diikuti penurunan suhu di ekstremitas bersangkutan. *Mottling score* digunakan sebagai indikator perfusi dan untuk tujuan prognostik.^{11–14}

Kadar laktat dalam darah sejak lama digunakan sebagai indikator perfusi di tingkat sel yang menggambarkan metabolisme anaerob akibat hipoksia maupun nonhipoksia. Kadar asam laktat tinggi bila mencapai dua kali nilai normal (atau ≥ 4 mmol/L) dan berhubungan dengan tingginya mortalitas, sehingga berperan sebagai faktor prediktif.^{15–28} Bersamaan dengan kadar asam laktat, cadangan/defisit basa (*base excess, BE*) merupakan informasi penting asidosis dan merepresentasikan kemampuan kompensasi yang memengaruhi prognosis; nilai BE sama dengan atau lebih besar dari -5 mmol/L menunjukkan prognosis buruk.^{19,21,22,24,29–31}

Saturasi oksigen vena campur atau vena sentral menunjukkan utilisasi oksigen oleh sel. Sel menggunakan (mengambil, *uptake*) oksigen antara 20–21%. Saturasi O₂ pada vena campur 80% menunjukkan ambilan/utilisasi normal, sedangkan saturasi oksigen vena campur yang tinggi (>80%) menunjukkan utilisasi/ambilan oksigen sel yang rendah.^{2,32–35}

Saat ini, perfusi lebih mudah dimonitor melalui penilaian indeks perfusi (*perfusion index*) pada sirkulasi perifer. Penilaiannya melalui kajian didukung penelitian yang menunjukkan kemampulaksanaan daengan tingkat kesahihan tinggi. Monitor secara mudah diamati pada *pulse oximetry* yang dilengkapi dengan *perfusion index*.^{32,34,36–47}

Disamping pemantauan indikator-indikator masukan-utilisasi oksigen sebagaimana diuraikan, dalam kepraktisan klinis, hiperglikemia akut pada penderita nondiabetes memberikan informasi gangguan utilisasi glukosa akibat hipoksia membran; merupakan pemeriksaan yang sangat sederhana.^{48–50}

Perfusi regional

Gangguan perfusi regional berkontribusi besar pada perfusi global. Kerap pada monitor perfusi global teridentifikasi gangguan perfusi, namun tidak dapat dijelaskan sumbernya. Salah satu upaya menjelaskan hal ini adalah melakukan identifikasi perfusi regional. Beberapa indikator telah ditunjukkan untuk beberapa organ melalui penelitian–penelitian, misalnya *gastric tonometry* untuk mendeteksi pH intramukosa gaster (catatan: bukan pH intralumen). Metode ini diperkenalkan tahun 1995 dan semakin kuat dijadikan indikator prognostik untuk kegagalan saluran cerna. Balon semipermeabel melekat di ujung pipa nasogastrik menangkap CO₂ yang terdeteksi oleh sensor dan ditampilkan di layar monitor.^{51–55}

Tidak lama *gastric tonometry* diperkenalkan, pada tahun 1997 muncul inovasi dengan teknik noninvasif lebih sederhana untuk mengukur CO₂ di bawah lidah (*sublingual capnometry*).^{56–59} CO₂ di bawah lidah merepresentasikan CO₂ saluran cerna, metode ini jauh lebih praktis.

Untuk deteksi perfusi ke kulit, kembali, CRT mengungguli metode lain dalam hal efektivitas dan kepraktisan; namun tidak mendapatkan informasi mengenai konsentrasi CO₂. Sebagai konfirmasi, saturasi oksigen diukur menggunakan *pulse oximetry*.

Pemanfaatan teknologi untuk deteksi perfusi awalnya menggunakan *near infrared spectroscopy* (NIRS). Namun, pada perkembangannya, metode ini lebih dimanfaatkan untuk mendapatkan informasi kedalaman luka.⁶⁰

11. Modulasi sistem metabolisme

Yefta Moenadjat

Tata laksana strategis yang sangat mendasar pada luka bakar kritis adalah memodulasi metabolisme penderita. Hal ini akan mampu dilaksanakan bila klinisi dapat melakukan identifikasi faktor–faktor yang memengaruhi status metabolisme penderita. Identifikasi dapat dilakukan dengan cara mengenali perjalanan penyakit luka bakar sebagai suatu entitas seberat–berat trauma. Dikatakan demikian, karena gangguan metabolisme pada luka bakar demikian berat dibandingkan dengan trauma lainnya, demikian pula dengan sepsis.

Identifikasi dilakukan terhadap kasus–kasus yang berpotensi mengalami gangguan metabolisme dimaksud, yaitu waktu dan faktor predisposisi seperti luas permukaan tubuh tercederai (*total burned surface area*, TBSA), gender, trauma penyerta dan komorbiditas. Berdasarkan informasi ini, rencana tata laksana (*care plan*) strategis diterapkan untuk mengendalikan metabolisme.

Curtberthson (1942) mengungkap gangguan metabolisme pada trauma yang terdiri dari dua kategori: fase ebb yang berlangsung beberapa menit hingga beberapa jam, diikuti fase hipermetabolisme.^{1,2} Fase *flow* yang intinya ditandai oleh hipermetabolisme diawali beberapa jam pascatrauma berlangsung selama beberapa minggu, ditandai oleh katabolisme. Dalam beberapa minggu, setelah kondisi stabil, dimulai anabolisme yang menjadi ciri pemulihan (penyembuhan); yang intinya masih merupakan suatu bentuk hipermetabolisme. Kondisi hipermetabolisme pada trauma berlangsung hingga 12 bulan. Ia membandingkan hipermetabolisme pada luka bakar, trauma berat/multitrauma, sepsis, operasi elektif dan mendapatkan bahwa hipermetabolisme terberat dijumpai pada luka bakar (gambar 1).^{1,2}

Pada luka bakar, fase ebb (fase syok) berlangsung selama 48 jam pertama (bahkan 72–96jam)³, sedangkan hipermetabolisme dapat berlangsung hingga 36 bulan pada penderita yang sintas.^{3,4} Kondisi yang mendasari adalah kompleksitas masalah terkait hiperinflamasi–sepsis, gangguan perfusi, hiperkoagulabilitas dan gangguan fungsi multi organ sistemik dan supresi sistem imun yang kesemuanya membutuhkan energi tinggi bersamaan dengan berkurangnya produksi energi. Katabolisme protein yang merupakan jalan pintas nonadaptif menjadi salah satu

faktor yang berperan pada kekacauan metabolisme ini dan memerlukan tata laksana strategis.⁵⁻⁸

Berikut uraian singkat mengenai batasan luas luka bakar yang berpotensi menghadapi kekacauan metabolisme. Di masa lalu, batasan kategori luas/kritis yang dihadapkan pada kekacauan metabolisme adalah luka bakar dengan luas permukaan tubuh tercederai (TBSA) lebih dari 40%. Tidak pernah diungkap mengapa batasan yang ditetapkan adalah 40%, hingga Jeschke (2007) menjelaskan hal ini pada laporan penelitiannya. Penelitiannya terfokus pada hipermetabolisme luka bakar. Ia mendapatkan gangguan metabolisme hormonal bermakna pada luka bakar dengan luas >40%, penurunan berat badan disertai perubahan komposisi mineral tulang pada luka bakar luas >60% dan katabolisme protein berat pada luka bakar >80%. Seluruh perubahan dapat diamati pada luas luka bakar >40%, hingga batasan ini dijadikan pedoman untuk luka bakar kritis. Namun, perlu digarisbawahi bahwa populasi yang diikuti sertakan pada penelitian ini adalah penderita bangsa Kaukasia dengan sistem pelayanan kesehatan yang sudah maju.

American burn association menetapkan batasan luka bakar kritis adalah 20–25% luas permukaan tubuh; kasus yang dihadapkan pada gangguan permeabilitas kapiler dan memerlukan resusitasi cairan. Kelompok ini tidak menjelaskan lebih lanjut kemungkinan berkembangnya masalah yang dihadapi melainkan kepentingan resusitasi cairan. Namun, dalam klinis praktis, batasan ini lebih mendekati kesesuaian dengan masalah yang dihadapi kasus-kasus di Indonesia. Kekacauan metabolisme yang dijelaskan pada populasi Kaukasia dengan luas luka bakar >40% dapat diamati pada populasi di Indonesia dengan luas >25%.^{9,10} Demikian pula dengan masalah kompleks pada luka bakar kritis. Belum pernah diteliti mengapa demikian banyak parameter berbeda dengan negara maju, hal ini dijelaskan karena perbedaan genetik, geografis, suhu dan kelembaban lingkungan, budaya, sosial ekonomi.

Fase ebb

Fase ebb atau lebih populer disebut fase syok pada luka bakar berlangsung dalam 48 jam pertama. Pada populasi di Indonesia (dengan karakteristik spesifik disertai keterlambatan tata laksana) mungkin berlangsung lebih lama. Fase ini ditandai oleh

adanya gangguan perfusi yang berdampak pada sistem metabolisme tubuh. Aktivitas metabolisme turun bermakna (hipometabolisme) dan tidak ada produksi energi (ATP) melainkan hanya sejumlah kecil ATP (2 mol) dan digunakan untuk kelangsungan hidup sel – khususnya mitokondria. Suhu tubuh turun (hipotermia) karena tidak ada panas dihasilkan pada hipometabolisme. Karena tidak ada aktivitas, tidak ada penggunaan energi; hal ini yang menjadi salah satu cara sel melakukan preservasi diri untuk bertahan hidup.^{11,12}

Tanpa beraktivitas, maka semakin minim ROS yang dilepas. Translasi dari penelitian–penelitian iskemia/cedera reperfusi diimplementasikan pada fase ini sebagai metode *preconditioning* alami yang perlu difasilitasi. Semakin agresif tindakan resusitasi mengakhiri fase ini, semakin banyak ROS dilepas ke sirkulasi, dan semakin kecil kemampuan sel beradaptasi terhadap cedera.^{13–21}

Tata laksana pertolongan pada saat ini adalah pemberian cairan dan mengupayakan lingkungan kondusif. Pemberian cairan agresif perlu dihindari, baik dalam hal volume maupun waktu pemberian. Sejalan dengan hal ini, tidak digunakan terminologi resusitasi (per definisi, resusitasi cairan adalah pemberian sejumlah volume cairan dalam waktu cepat).

- Pada *advanced burn life support* (ABLS) terakhir (2018) direkomendasikan pemberian cairan *ringers lactated* (RL) 2 mL/kg BB untuk setiap persen luka bakar; mengadopsi kebijakan *advanced trauma life support* (ATLS) yang memberikan cairan inisial 1000 mL, karena penelitian menunjukkan pemberian 4 mL/kg kerap diikuti kelebihan cairan.²²
- Sebagai strategi, penulis memberikan pola pemberian restriktif (lihat kembali bab 8.1.) dan tidak menganut pola 8 jam pertama diikuti 16 jam berikutnya.

Hal lain yang perlu diperhatikan adalah hipotermia yang pada dekade sebelumnya dikenal dengan konsep trias kematian (hipotermia, asidosis, koagulopatia) merekomendasikan pemberian cairan intravena yang dihangatkan (*prewarmed*).²³ Pengalaman penulis dalam penerapan rekomendasi ini justru memicu perkembangan masalah terkait hipermetabolisme yang sulit diatasi. Preservasi sel tidak berlangsung sehingga sel/jaringan tidak dapat bertahan, disamping demikian banyak produk metabolit sel hipoksik dilepas ke sirkulasi (cedera reperfusi). menerima beban untuk segera beraktivitas dalam kondidi hipometabolisme (untuk

ini dikenal sebutan metabolisme paksa/*forced metabolism*). Disamping evidens tidak menunjukkan hubungan trias kematian dengan mortalitas luka bakar, maka pemberian cairan yang dihangatkan sebelumnya sebaiknya dihindari.

Fase *flow*: hipermetabolisme

Kekacauan metabolisme berawal di saat sirkulasi mulai kembali pascafase syok (fase *flow*). Patomekanisme yang diuraikan pada bab respons inflamasi – SIRS dan kerusakan sel yang menyebabkan krisis energi berlangsung di fase ini. Modulasi hipermetabolisme di fase ini dilakukan melalui penerapan beberapa modalitas yang melibatkan berbagai disiplin keilmuan, antara lain 1) Perawatan intensif, 2) Tata laksana nutrisi, 3) Medikamentosa, dan 4) Tata laksana luka. Masing–masing modalitas akan diuraikan dalam sub bab berikutnya.

12. Perawatan intensif

Tantani Soegiman

Perawatan intensif merupakan strategi tata laksana pertama pada luka bakar kritis dalam memodulasi metabolisme. Filosofi mendasari strategi ini adalah menempatkan status metabolisme penderita pada level basal, agar cairan, nutrisi, medikamentosa dan modalitas lain yang diterapkan dapat berdaya guna. Upaya menempatkan status metabolisme pada level dasar ini adalah mengupayakan penderita tersedasi.

Dengan sedasi, penderita terhindar dari faktor psikologis terutama kepanikan akut pascatrauma berat seperti luka bakar (ansietas, kebingungan) yang memengaruhi kerja sistem regulasi otak, kardiovaskular dan jaras neuroendokrin–neuroenteral dsb yang meningkatkan beban kerja sistem/organ akibat kebutuhan energi berlipat yang merugikan penderita.

Tidak terhindarkan bahwa prosedur sedasi menimbulkan konsekuensi sarana perawatan intensif yang memerlukan monitor fungsi vital termasuk kardiorespirasi dan sarana penunjang vital, yaitu di sarana perawatan intensif (*intensive care unit*, ICU). Di sisi lain, di sarana perawatan intensif ini instrumen monitor perfusi yang sangat esensial tersedia dan dapat dilaksanakan.

Prinsip tata laksana strategis ini diterapkan awal, sebelum hipermetabolisme terjadi; jauh sebelum terjadi disfungsi–kegagalan organ yang kerap dijadikan acuan indikasi rawat ICU (fase terminal)–yaitu pada fase ebb/fase syok. Prinsip ini harus dipahami bersama dengan bidang perawatan intensif yang berorientasi pada masalah yang dihadapi penderita (*problem oriented*). Perawatan intensif ini sangat bergantung pada respons individu – terkait berbagai faktor, antara lain usia, komorbid, dan trauma penyerta. Bila tidak ada penyulit, umumnya perawatan intensif yang bertujuan stabilisasi hemodinamik sekaligus pengendalian hipermetabolisme ini berlangsung 5–7hari.

Tidak ada satupun kriteria khusus rawat ICU pada kasus luka bakar (kritis), namun indikasi rawat ICU secara umum sebagaimana dijabarkan berikut.

Indikasi rawat di ICU

a. Indikasi umum.

Indikasi rawat berdasarkan prioritas sebagai berikut tertera di dalam kotak:

- 1) Prioritas 1
Penderita kritis, hemodinamik tidak stabil, memerlukan pemantauan dan perawatan intensif yang tidak dapat dilaksanakan di ruang rawat biasa, penderita yang memerlukan ventilator mekanik, zat vasoaktif (misalnya, gagal napas akut, gangguan hemodinamik).
- 2) Prioritas 2
Penderita yang memerlukan pemantauan dan perawatan intensif serta tindakan darurat intensif, misalnya penderita dengan penyakit/kelainan organ sistemik seperti paru, ginjal, susunan saraf pusat yang mengalami gangguan medik atau menjalani prosedur operatif dan memerlukan pemantauan hemodinamik invasif.
- 3) Prioritas 3
Penderita kritis, tidak stabil, atau penderita dengan penyakit serius (akut maupun kronik) sebelumnya dalam fase perbaikan yang memerlukan pemantauan dan perawatan intensif. Penderita ini mungkin memerlukan terapi intensif untuk mengatasi masalah yang disebabkan kondisi akut dari penyakitnya, namun terapi intensif hanya diperlukan dalam waktu singkat misalnya intubasi atau resusitasi kardiopulmoner. Contoh kasus seperti ini adalah keganasan dengan penyulit infeksi, tamponade jantung, obstruksi jalan napas, penyakit jantung kongestif kronik (stadium terminal) dengan komplikasi.
- 4) Prioritas 4
Kasus-kasus ini sebetulnya tidak tepat dirawat di ICU:
 - Tidak memerlukan tindakan intensif atau berdasarkan risiko ringan dari suatu tindakan yang dilakukan di ruang nonintensif. Misalnya kasus bedah vaskular, ketoasidosis diabetikum dengan hemodinamik satabil, kelebihan dosis obat dengan kesadaran baik, penyakit jantung koroner, dsb.
 - Kasus-kasus stadium terminal dan ireversibel yang menghadapi kematian, dengan kerusakan ireversibel jaringan otak, MODS ireversibel, keganasan yang tidak responsif terhadap kemoterapi, kematian batang otak, kondisi vegetatif, penderita dengan koma permanen.

Penderita luka bakar kritis termasuk prioritas 1, disertai gangguan hemodinamik. Semakin lambat tata laksana awal (*time to treatment* semakin panjang), semakin berat disfungsi endotel dengan penurunan *systemic vascular resistance* (SVR) sebagaimana dijumpai pada sepsis oleh sebab infeksi non luka bakar) dan tidak respons terhadap pemberian cairan.

b. Indikasi fisiologik

Kasus–kasus dengan parameter berikut memerlukan perawatan ICU:

- 1) *Apical pulse* ≤ 40 atau ≥ 150 kali per menit (≥ 130 kali per menit pada usia ≥ 60 tahun)*
- 2) *Mean arterial pressure* (MAP) ≤ 60 mmHg setelah resusitasi adekuat (≥ 1500 mL) atau kebutuhan pemberian zat vasoaktif untuk mempertahankan MAP ≥ 60 mmHg.*
- 3) Tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai:
 - Edema paru*
 - Ensefalopati*
 - Iskemia miokardium*
 - Aneurisma aorta*
 - Eklampsia atau pre–eklampsia (diastolik ≥ 100 mmHg)*
 - Perdarahan subarakhnoid*
- 4) Frekuensi pernapasan ≥ 35 kali per menit atau dijumpai distress pernapasan.*
- 5) $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg dengan $\text{FiO}_2 > 0,4$ (akut)*
- 6) Hiperkalemia [konsentrasi kalium serum $\geq 6,5$ mEq/L (akut)]*
- 7) pH $< 7,2$ atau $> 7,6$ (pada ketosis diabetikum $< 7,0$)*
- 8) Hiperglikemia dengan konsentrasi glukosa darah > 800 mg/dL*
- 9) Hiperkalsemia (konsentrasi kalsium serum > 15 mg/dL)*
- 10) Hipotermia (suhu $< 32^\circ\text{C}$)*

Keterangan: * Indikasi bantuan ventilasi mekanik

Untuk tercapainya sedasi efektif yang bertujuan mengendalikan metabolisme, penderita dengan sedasi kerap memerlukan bantuan ventilasi; terutama penderita luka bakar kritis yang memenuhi kriteria dan cedera inhalasi.

Bila diperlukan ventilasi mekanik, akses terbaik adalah trakeostomi. Trakeostomi lebih invasif dibandingkan intubasi, namun menunjukkan banyak keunggulan, antara lain: 1) *dead space* lebih kecil menyebabkan *tidal volume* lebih maksimal, 2)

efektivitas penghisapan lendir dan humidifikasi, 3) komplikasi atelectasis minimal, dan 4) penderita terhindar dari erosi pita suara.

Dengan trakeostomi, penyulit *ventilator associated pneumonia* (VAP) dapat ditekan. *Ventilator associated lung injury* mengalami jauh penurunan dibandingkan tahun-tahun sebelumnya setelah diterapkan strategi ventilator yang bersifat *lung-protective* menggunakan tidal volume rendah dengansedikit hiperkapnea. Strategi *adjunctive* lain seperti posisi pronasi dan pengaturan mode dalam kendali tekanan (*positive end-expiratory pressure*) yang sebelumnya direkomendasikan tidak memberikan efek dan keluaran lebih baik. Saat ini pemanfaatan high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) lebih banyak diterapkan dalam tata laksana kegagalan oksigenasi pada ARDS menunjukkan keluaran lebih baik; namun, tidak menunjukkan keunggulan untuk kasus luka bakar dengan cedera inhalasi.

Keunggulan lain dengan penerapan rawat intensif awal antara lain:

1. Bronkoskopi tujuan diagnostik maupun terapeutik dapat dilakukan di ruang rawat intensif pada tata laksana cedera inhalasi, bila sarana tersedia. Bila tidak tersedia, lavase bronkial dapat dilakukan di ruang intensif.
2. Gastrostomi perkutan memang bila terindikasi dapat dilakukan di ruang rawat intensif.
3. Eskarotomi dan fasciotomi emergensi dapat dikerjakan pada prosedur resusitasi/stabilisasi di ruang rawat intensif.
4. Pemberian analgesia opioid dengan dosis adekuat (inhibisi pusat pernapasan).
5. Aplikasi *continuous renal replacement therapy* (CRRT) awal.

13. Tata laksana nutrisi

Inge Permadi, Samuel Oetoro, Fiasut Witjaksono

Tata laksana nutrisi merupakan bagian integral dalam tata laksana luka bakar kritis yang bertujuan memodulasi hipermetabolisme sejak awal. Modulasi dilakukan melalui pendekatan strategis, yaitu 1) Mencegah disfungsi saluran cerna, dan 2) Mengendalikan hipermetabolisme dengan cara memenuhi kebutuhan energi.

Strategi pertama ditatalaksanai dengan mengupayakan kondisi fisiologis sistem saluran cerna untuk memenuhi kebutuhan energi: “*when the gut works: use it or, you lose it...*” Filosofi mendasar adalah memanfaatkan jalur fisiologis asupan nutrisi, yaitu jalur oral atau enteral sedini mungkin dalam pencegahan disfungsi–kegagalan saluran cerna yang dapat memicu disfungsi–kegagalan multi organ sistem.¹ Prinsip utama adalah menghindari puasa. Puasa (*nil by mouth*) sebagaimana direkomendasikan di masa lalu pada luka bakar dengan alasan ileus tidak didukung bukti ilmiah; justru diikuti atrofi vili epitel mukosa saluran cerna yang berlanjut menjadi erosi mukosa.^{2,3} Disrupsi mukosa menunjukkan sawar mukosa tidak terpelihara dan memfasilitasi translokasi bakteri patogen maupun mikroba komensal menembus sawar.⁴⁻⁷ Tidak hanya bakteri, namun produk toksik bakteri (toksin dan metabolit lainnya) bermigrasi melintas sawar disruptif ke pembuluh limfatik dan didistribusikan ke aliran sistemik melalui duktus torasikus yang difasilitasi frekuensi napas (lihat kembali bab mengenai disfungsi–kegagalan multiorgan). Disrupsi (erosi) mukosa menyebabkan terpaparnya pembuluh–pembuluh darah (kapiler) submukosa menyebabkan perdarahan saluran cerna yang selama ini dikenal dengan sebutan tukak stres.¹⁸⁻¹⁰

Strategi kedua, sejalan dengan strategi pertama, memanfaatkan jalur fisiologis. Pencegahan disfungsi saluran cerna ditatalaksanai dengan pemberian nutrisi enteral dini (NED). Awalnya, konsep nutrisi enteral dini hanya memberikan telur (Kaufman, 1986).¹¹ Meski tinjauan sistematik dalam konteks kemanan DARE (2001) menunjukkan kemanan pemberian, tinjauan sistematik Cochrane 2006

¹ Disrupsi vili mukosa terjadi akibat hipoksia sebagai dampak hipoperfusi splangnikus. Teori lama menyebutkan terjadinya hipersekresi asam lambung sebagai penyebab tukak (*stress ulcer*) tidak terbukti karena tidak ada penelitian menunjukkan hipersekresi HCl hubungan hipoksia sel parietal.

menunjukkan bahwa tata laksana NED menunjukkan efektivitas modulasi hipermetabolisme, namun tidak memperbaiki keluaran.¹² Namun, dengan semakin baik layanan beserta monitor *gastric residual volume*, tinjauan sistematik Cochrane 2019 menunjukkan keunggulan NED untuk memodulasi hipermetabolisme dan memperbaiki keluaran.¹³ Penerapan NED menunjukkan keunggulan dibandingkan nutrisi enteral lambat (>3X24 jam) dan nutrisi parenteral total.

NED diberikan dalam waktu 12 jam pascacedera,¹⁴ namun berdasarkan konsensus para pakar, maka bila dimungkinkan dimulai 4–6 jam pascacedera.^{14,15} Pada awal ini, pemberian nutrisi tidak ditujukan untuk pemenuhan kebutuhan kalori, namun sebagai *trophic feeding*. Pada *trophic feeding*, tujuan pemberian adalah untuk mencegah atrofi vili intestinal. Pemberian kebutuhan minimal, menggunakan drip nutrisi enteral 10 mL/jam menggunakan *feeding pump*. Berikutnya, nutrisi ditingkatkan bertahap sesuai toleransi cerna dan kondisi perkasus. Pemberian secara kontinu dianggap lebih cepat untuk mencapai target nutrisi dibanding pemberian secara bolus, walaupun dampaknya tidak berbeda terhadap saluran cerna.¹⁶

Syarat pemberian nutrisi adalah hemodinamik stabil.¹⁷ Saat syok terkendali, NE dosis rendah dapat diberikan bersamaan dengan pemberian inotropik/vasospesor dengan kewaspadaan terhadap kemungkinan iskemia usus.

Sebelum inisiasi, dilakukan penilaian fungsi saluran cerna melalui pengukuran retensi lambung atau *gastric residual volume* (GRV). Penilaian ini ditujukan melakukan indentifikasi disfungsi saluran cerna dan adanya intoleransi terhadap nutrisi enteral pada saat inisiasi maupun peningkatan pemberian nutrisi enteral. GRV ini berkorelasi dengan fase syok.¹⁸ Namun, pemantauan GRV yang kontinu tidak dibutuhkan,¹⁶ meski beberapa tahun sebelumnya kontinuitas pemantauan dipermasalahkan.¹⁹ Bila GRV berwarna kemerahan atau kehitaman (akibat perdarahan saluran cerna bagian atas), maka kondisi ini merupakan kontraindikasi pemberian nutrisi enteral. Pemberian nutrisi dapat dimulai apabila sudah tidak ada tanda perdarahan kembali. Pemberian nutrisi enteral ditunda bila GRV >500 mL/6 jam. Bila pemeriksaan tidak menunjukkan tanda abdomen akut maka ASPEN/SCCMM merekomendasikan pemberian prokinetik metoklopramide (10 mg, 3 kali perhari) dan eritromisin (3–7 mg/kg/hari).

Untuk langkah berikutnya, yaitu memenuhi kebutuhan kalori untuk mengendalikan hipermetabolisme dilakukan bertahap, tidak serta-merta memperhitungkan kebutuhan dan berupaya memenuhi kebutuhan tersebut.

Baku emas perhitungan kebutuhan energi total pada penderita luka bakar adalah menggunakan kalorimetri indirek (*Grade D*, lemah).²⁰ Bila sarana tidak tersedia, dapat digunakan beberapa ekuasi untuk memperkirakan kebutuhan energi (ekuasi Harris-Benedict atau Toronto). Menurut literatur, ekuasi yang paling mendekati kalorimetri indirek adalah ekuasi Toronto (*Grade D*, lemah).²⁰

Beberapa metode perhitungan kebutuhan kalori:

- Kalorimetri indirek. Merupakan metode ideal dengan pengukuran kebutuhan kalori secara langsung. Metode ini memperhitungkan faktor-faktor yang berpengaruh seperti berat badan, jenis kelamin, luas luka bakar, luas permukaan tubuh, dan infeksi. Kebutuhan kalori total ditambahkan faktor stres sebesar 20-30%. Metode ini bermanfaat dalam penilaian *respiratory quotient* (RQ, yaitu efektivitas utilisasi zat gizi yang diberikan), sehingga kekurangan/kelebihan pemberian kalori dapat dihindari. Misal, RQ >1, menunjukkan jumlah kalori yang diberikan berlebih dan perlu dikurangi; atau dengan cara menurunkan rasio karbohidrat/lipid. RQ <0,8 menunjukkan defisit energi akibat kekurangan kalori. Dengan demikian, asupan kalori perlu ditingkatkan.
- Ekuasi Harris Benedict. Ekuasi ini merupakan salah satu perhitungan matematika kebutuhan kalori yang lazim diterapkannya untuk menghitung kebutuhan kalori basal. Ekuasi ini memperhitungkan beberapa faktor yang berpengaruh, yaitu berat badan, tinggi badan dan usia. Untuk memenuhi kebutuhan total kalori total, perlu diperhitungkan beberapa faktor lainnya, yaitu aktivitas fisik dan stres; karenanya ekuasi dimodifikasi dengan menambahkan kedua faktor tersebut.

Ekuasi Harris Benedict

Laki-laki	$66 + (13,7 \text{ BB}) + 5 \text{ TB} - (6,8 \text{ U}) \times \text{AF} \times \text{FS}$
Perempuan	$665 + (9,6 \text{ BB}) + 1,8 \text{ TB} - (4,7 \text{ U}) \times \text{AF} \times \text{FS}$

Keterangan: BB berat badan; TB tinggi badan; U usia; AF aktivitas fisik; FS faktor stres.

Ekuasi Toronto

$$4343 + (10,5 \times \%LPT) + (0,23 \times \text{asupan kalori}) + (0,84 \times \text{REE}^*) + 114 \times t^{\circ}\text{C} - (4,5 \times \text{hpl})$$

Keterangan: LPT luas permukaan tubuh; *REE resting energy expenditure yang diperoleh berdasarkan perhitungan Harris–Benedict; t°C suhu tubuh; hpl hari pascalukabakar.

Hal yang perlu untuk diingat adalah pemenuhan kebutuhan kalori total disarankan untuk disesuaikan dengan kebutuhan perkasus. Rekomendasi ESPEN²¹ pada satu minggu pertama, maksimal diberikan nutrisi hipokalori yaitu <70% kebutuhan kalori total menurut perhitungan dengan menggunakan ekuasi. Untuk selanjutnya pemenuhan kebutuhan kalori total (80–100%) dapat dilakukan secara bertahap.²¹

Protein diberikan 1,5–2 g/kg pada dewasa dan 1,5–3 g/kg/hari pada anak (*Grade D*, kuat), glutamin ditambahkan namun arginin tidak direkomendasikan (*Grade C*, lemah). Karbohidrat mencakup >60% kebutuhan kalori dengan rata-rata 5mg/kg/menit (*Grade D*, kuat) ditambah pemberian insulin intravena secara kontinu untuk kontrol glikemia (*Grade D*, kuat). Lipid direkomendasikan >65% kebutuhan kalori.²⁰

Pemberian kalori total berdasarkan perhitungan kebutuhan energi/kalori pada penderita luka bakar perlu mendapatkan perhatian khusus. Asupan kalori akan berpengaruh pada terhadap penderita secara positif dan negatif. Pengaruh positif berupa pemulihan, anabolisme dan berlangsungnya proses penyembuhan luka. Sedangkan pengaruh negatif berupa peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas. Kelebihan asupan kalori (*overfeeding*) dapat menyebabkan hiperglikemia (memperburuk hiperglikemia yang sudah ada, memicu disfungsi endotel), perlemakan hati atau hiperkapnia (akibat peningkatan produksi CO₂) yang bersifat toksik terutama pada sel-sel otak; dengan kata lain justru menambah masalah yang sudah ada, yaitu hipermetabolisme. Untuk mengatasi risiko *overfeeding* maka disarankan untuk memberikan pemenuhan kalori bertahap antara 3–7 hari.²¹ Kelebihan asupan kerap terjadi terutama pada pemberian nutrisi parenteral. Dengan demikian, pemberian nutrisi parenteral hanya diindikasikan bila nutrisi enteral merupakan kontraindikasi.

ASPEN merekomendasikan, bila risiko malnutrisi pada kasus adalah rendah maka pemberian nutrisi parenteral dapat ditunda 7–10 hari, walaupun pemberian nutrisi melalui jalur enteral hanya mencapai >60% kalori total, namun bila penderita

berisiko malnutrisi berat maka, pemberian parenteral nutrisi dapat diberikan dengan dosis <20 kkal/kgBB/hari atau 80% dari kebutuhan total kalori.²²

Setelah kebutuhan kalori, hal kedua yang perlu diperhatikan adalah komposisi makronutrien dan mikronutrien.

Komposisi makronutrien

- Pemberian protein adalah sebesar 1,5–2 g/kgBB/hari. Pada penderita luka bakar >20% luas permukaan tubuh diberikan glutamin (*conditionally essential amino acid*) dengan dosis 0,3–0,5 g/kg/hari. Pemberian bersama nutrisi enteral diberikan selama 10–15 hari. Untuk penyembuhan luka yang sulit, glutamin dapat diberikan dalam waktu yang lebih lama.²¹
- Pemberian karbohidrat tidak melebihi 5mg/kg/menit atau 7g/kgBB/hari.
- Pemberian lemak <35% energi total.

Mikronutrien

Pemberian mikronutrien bertujuan kompensasi terhadap kondisi hipermetabolisme dan meningkatnya kebutuhan antioksidan pada respons inflamasi dan cedera reperfusi pascasyok. Kebutuhan mikronutrien tidak terpenuhi dengan mengandalkan pemberian nutrisi enteral, parenteral maupun suplemen multivitamin – *multi trace elements* saja. Untuk memenuhi kebutuhan, diberikan suplementasi mengandung semua mikronutrien, terutama seng (*Zinc*), *copper* (Co) dan selenium (Se), vitamin B1, C, D dan E,²³ sesuai kebutuhan menurut Clark (tabel 1).²⁴

Tabel 1 Kebutuhan *trace element* menurut Clark.

Usia (tahun)	0–13		>13	
	Non LB	LB	Non LB	LB
Vitamin A (IU)	1300-2000	2500-5000	200-3000	>10.000
Vitamin D (IU)	600		600	
Vitamin E (IU)	6-16		23	
Vitamin C (mg)	15-50	250-500	75-90	1000
Vitamin K (mcg)	2-60		75-120	
Folat (mcg)	65-300	1000*	300-400	1000*
Cu (mg)	0,2-0,7	0,8-2,8	0,9	4
Fe (mg)	0,3-8		8-18	
Se (mcg)	15-40	60-140	40-60	300-500
Zn (mg)	2-8	12,5-25	8-11	25-40

Keterangan: *Diberikan tiga kali dalam satu minggu; LB luka bakar

Pemberian nutrisi enteral dini melalui beberapa akses yang disesuaikan perkusus, antara lain pipa nasogastrik, pipa orogastrik, atau pipa gastrostomy, nasoduodenum, atau nasojejunum. Pipa dihubungkan dengan *feeding pump*, pemberian secara kontinu maupun interuptus (sesuai pola makan individu). Rekomendasi terkini menunjukkan pemberian kontinu lebih efektif dan memberi keluaran (tercapainya tujuan NED baik untuk *trophic feeding* maupun memenuhi kebutuhan energi/kalori) yang akhirnya mengendalikan hipermetabolisme.

Nutrisi enteral diberikan dalam bentuk polimerik, baik diet yang diracik di rumah sakit (*blenderized*) maupun produk komersial. Hal yang perlu mendapat perhatian adalah viskositas yang memungkinkan aliran di dalam pipa tidak tersumbat. Pada beberapa fasilitas yang tidak memiliki *feeding pump*, pemberian mengandalkan gaya gravitasi memenuhi azas kemampulaksanaan namun kerap dihadapkan kendala viskositas.

Penyulit nutrisi enteral

Meski ditujukan untuk mencegah atrofi dan memenuhi kebutuhan energi/kalori, nutrisi enteral tidak lepas dari kemungkinan timbulnya penyulit. Beberapa penyulit yang mungkin timbul antara lain

- Sistem gastrointestinal
Nausea, vomitus, kembung, distensi abdomen, diare
- Metabolisme
Keseimbangan cairan–elektrolit, glikemia
Kebutuhan untuk kondisi khusus
- Gangguan absorpsi/digesti
- Infeksi
Enteritis

Beberapa hal perlu diperhatikan, dalam hal ini adalah seleksi formula dan cara pemberian, pemilihan tempat (ujung) pipa (lambung atau duodenum/jejunum) dan pemeliharaan pipa.

14. Medikamentosa

Yefta Moenadjat

Pemberian berbagai zat berkhasiat medis (medikamentosa) untuk tujuan memberantas sepsis secara definitif maupun simtomatik kerap justru memicu respons inflamasi atau peristiwa-peristiwa yang merupakan kaskade inflamasi diikuti hipermetabolisme. Pada bab ini dibahas beberapa jenis medikamentosa yang membutuhkan perhatian untuk dihindari atau dipertimbangkan kembali karena selama ini pemberiannya tidak didasari bukti kuat – memicu respons inflamasi. Sebaliknya, beberapa medikamentosa lain yang mutlak dibutuhkan namun luput dari perhatian, atau bahkan tidak diketahui. Bab ini mengandung banyak pemikiran kritis mengenai medikamentosa yang memodulasi respons inflamasi dan hipermetabolisme baik langsung maupun tidak langsung.

Analgesik dan antiinflamasi

Nyeri merupakan isu utama pada luka bakar yang memerlukan tata laksana secara efektif dan aman. Untuk dapat mengatasi nyeri pada fase akut, klinisi harus memahami jenis nyeri, yaitu nyeri terkait patofisiologi luka bakar atau nyeri akibat prosedur tata laksana luka. Aman dalam pengertian terhindar dari penyulit yang mungkin timbul akibat pemberian analgesik yang tidak tepat, diikuti morbiditas bahkan mortalitas. Nyeri di fase lanjut memiliki patofisiologi berbeda yang memerlukan pendekatan dan tata laksana berbeda dengan fase akut.

Patofisiologi nyeri fase akut disebabkan oleh rangsang pada ujung–ujung saraf sensorik dan proses inflamasi akut akibat cedera termal (nyeri nosiseptik). Cedera termal menyebabkan rangsangan pada ujung–ujung saraf tepi merupakan isu pada luka bakar superfisial. Sedangkan pada luka bakar dalam (*deep dermal, full thickness*) terdapat kerusakan masif pada ujung–ujung saraf menyebabkan hipestesia hingga anestesia.^{1,2}

Mediator–mediator inflamasi yang dilepas pascacedera memicu kaskade nyeri. Semakin besar kerusakan jaringan, semakin banyak mediator dilepas, semakin tinggi skala nyeri.³ Nyeri fase akut juga dipicu oleh prosedur perawatan luka termasuk eksisi dan penggantian balutan (nyeri prosedural).³

Dalam pedoman tata laksana nyeri menurut *world health organization* (WHO), pemilihan analgesik diawali oleh golongan *non-steroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) dan opioid.⁴ Dasar pemilihan analgesik opioid untuk mengatasi nyeri pada luka bakar akut dikaitkan dengan patofisiologi luka bakar yang didominasi oleh disfungsi endotel, adhesi leukosit dan trombosit, diikuti perpindahan cairan intravaskular (*fluid shift*) dengan manifestasi edema interstisium. Adhesi ketiga sel (endotel, leukosit dan trombosit) menyebabkan agregasi trombosit yang memicu aktivasi sistem komplemen untuk tujuan fibrinolisis, namun menyebabkan terganggunya hemostasis.⁵ Semua jenis NSAID memiliki efek gangguan hemostasis. Untuk menghindari penyulit ini, golongan opioid menjadi pilihan utama.¹

Tabel 1. Medikamentosa non opioid yang kerap digunakan pada tata laksana luka bakar

Nama obat	Waktu paruh	Dosis	Penggunaan
Ketamine (iv)	2–3 jam	0,1–0,5 mg/kg dosis awal dilanjutkan 0,05–0,4 mg/kg/jam	Analgesia jangka pendek dan sedasi
Ketamine (po)		5 mg/kg	Mengurangi hiperalgesia dan analgesik opioid yang tidak efektif
Dexmedetomidine (iv)	3 jam	1 µg/kg dengan dosis awal 10 menit dilanjutkan 0,2–0,7 µg/kg/jam	Analgesia jangka pendek
Dexmedetomidine (po)		4 µg/kg	Sedasi untuk prosedur pada anak–anak
Propofol	Variabel	5 µg/kg/menit sebagai dosis awal dilanjutkan titrasi 5–10 µg/kg/menit, dengan dosis maksimum 80 µg/kg/menit	Analgesik kuat/anestesia
Asetaminofen	2 jam	325–650 mg tiap 4–6 jam, tidak melebihi 4 g/hari	Nyeri ringan yang disebabkan selain respons inflamasi, tidak direkomendasikan pada luka bakar berat
NSAID	Variabel	Tergantung obat	Tidak direkomendasikan pada luka bakar berat
Risperidone	20 jam	0,5–2,0 saat tidur	Gejala stres akut
Lorazepam	1,5–2 jam	1–2 mg iv/po tiap 2–6 jam sesuai kebutuhan	Insomnia karena ansietas Ansietas umum

			<i>Withdrawal</i> alkohol Efek analgesik bila dikombinasi dengan opioid
Gabapentin	5–7 jam	100 mg po 3 kali perhari sebagai dosis awal dilanjutkan 5 mg/kg/po 3 kali perhari dengan dosis maksimum 3600 mg/hari	Pruritus Nyeri neuropatik lanjut
Pregabalin	5,5–6 jam	50 mg po 3 kali perhari sebagai dosis awal ditingkatkan hingga 100 mg po 3 kali perhari	Pruritus
Lidokain	1,5–2 jam	1,5 mg/kg sebagai dosis awal, lanjutkan dengan 1–2 mg/kg/jam	Ansietas umum Analgesik

Belajar dari pengalaman selama ini, nyeri teratasi namun penyulit seperti diastasis hemoragik merupakan penyulit yang kerap dijumpai pada penggunaan NSAID; karena menghindari pemberian opioid atas dasar kekhawatiran terjadi depresi pemapasan (tipe sentral) atau adiksi. Depresi pemapasan terjadi pada pemberian dosis tinggi tanpa pemantauan dan adiksi timbul pada pemberian dalam jangka waktu lama (lebih dari tiga minggu).⁶ Untuk menghindari terjadinya penyulit baik akibat opioid maupun NSAID, direkomendasikan pemanggunaan bersamaan ditambah *adjuvant* (antiansietas, dsb).⁷

Zat vasoaktif dan inotropik

Vasopresor kerap diberikan untuk memperbaiki tonus pembuluh darah khususnya kapiler yang mengalami dilatasi pada keadaan syok dan sepsis. Pemberiannya harus ada indikasi jelas, dengan dosis sesuai kebutuhan. Hal yang harus disadari pada sepsis, disamping dilatasi sistemik yang menyebabkan timbulnya manifestasi hipotensi juga terjadi konstiksi regional di beberapa lokasi (maldistribusi sirkulasi); pemberian vasopresor hanya akan memperberat konstiksi di area regional.

Pada sepsis, mediator inflamasi (sitokin) dan metabolit lainnya (prostaglandin) menyebabkan peningkatan oksida nitrit (NO) yang berasal dari endotel (*endothelial-derived nitric oxide*); suatu mediator utama yang berperan pada vasodilatasi dan hipotensi. NO menyebabkan perubahan mekanisme transpor melalui membran sel dan perubahan faktor intrasel, menyebabkan penurunan kalsium intrasel serta vasodilatasi dengan segala konsekuensinya – termasuk resistensi terhadap zat

vasopresor. Terdapat dua mekanisme yang berperan dalam terjadinya resistensi terhadap zat vasopresor, yaitu:

- 1) aktivasi jalur *adenosine triphosphate-sensitive potassium* (K_{ATP}) karena adanya penurunan kadar ATP (pada hipoksia), penurunan konsentrasi ion hidrogen dan laktat intrasel
- 2) aktivasi *NO-synthase* dalam bentuk *inducible*, yang menyebabkan peningkatan kadar oksida nitrit, dan penurunan kadar vasopressin di dalam sirkulasi (vasopressin adalah suatu vasokonstriktor).

Aktivasi jalur K_{ATP} mengakibatkan terjadinya hiperpolarisasi pada membran plasma, yang menyebabkan hambatan depolarisasi dan influks kalsium ke dalam sel, sehingga terjadi hambatan pada proses vasokonstriksi. Oksida nitrit menimbulkan resistensi terhadap zat vasopresor karena aktivasi jalur natrium yang berlanjut dengan hiperpolarisasi. Dengan progresivitas sepsis, kadar vasopressin di sirkulasi mengalami penurunan oleh sebab yang belum diketahui dengan jelas; mengakibatkan kegagalan dalam memberikan respons terhadap mekanisme vasokonstriktor.

Beberapa panduan dalam pemberian vasopresor:

- Mengupayakan dan mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg.
- Norepinephrine atau dopamine diberikan melalui jalur sentral merupakan *initial vasopressors of choice*.
- Epinephrine, phenylephrine atau vasopressin jangan pernah diberikan sebagai *initial vasopressor* pada sepsis
- Vasopressin 0,03 unit/menit dapat ditambahkan setelah pemberian norepinephrine dengan antisipasi efek pemberian yang setara dengan pemberian norepinephrine saja.
- Berikan epinephrine sebagai alternatif pertama pada sepsis bila tekanan darah menunjukan respons yang buruk terhadap norepinephrine atau dopamine.
- Jangan memberikan *low-dose dopamine* untuk tujuan proteksi renal
- Pada penderita yang membutuhkan vasopresor, lakukan insersi kateter arterial segera.

Zat inotropik

Zat inotropik kerap diberikan untuk memperbaiki sirkulasi khususnya di kapiler. Beberapa panduan pemberian inotropik:

- Dobutamine diberikan pada penderita dengan disfungsi miokardial dengan manifestasi peningkatan *cardiac filling pressures* dan *low cardiac output*.
- Jangan meningkatkan *cardiac index* untuk memperoleh *supranormal levels*.

Kontrol glikemia

Kasus luka bakar kritis dihadapkan pada hiperglikemia akut tanpa riwayat diabetes mellitus maupun gangguan toleransi glukosa. Hiperglikemia akut terjadi karena glukosa tidak dapat melintas membran sel dan digunakan sebagai sumber energi. Ketidakmampuan ini disebabkan reseptor di membran hipoksia tidak sensitif terhadap keberadaan glukosa; kerap disebut sebagai resistensi insulin⁸. Selain berdampak pada defisit energi, kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan kerusakan endotel bertambah berat.⁹⁻¹³

Konsentrasi glukosa secara tidak langsung menggambarkan derajat hipoksia membran, sejalan dengan penurunan nilai indikator perfusi ($S_{mv}O_2$, $S_{cv}O_2$) dan kadar asam laktat.¹⁴⁻¹⁷

Hiperglikemia akut pada luka bakar pada fase syok maupun saat sepsis berkembang harus ditatalaksanai dengan cara mengendalikannya.^{16,18-20} Konsentrasi glukosa darah diturunkan pada batas 180 mg/dL dengan pemberian insulin per drip. Pemberian insulin per drip dapat dihentikan seketika saat konsentrasi glukosa darah drop atau mencapai ambang (180 mg/dL); meskipun pada luka bakar direkomendasikan antara <150 – <180 mg/dL.^{18,20} Pemberian menurut metode intensif sebagaimana direkomendasikan van den Berghe (2001)²¹ mencapai <110 mg/dL saat ini tidak lagi direkomendasikan karena berpotensi dihadapkan pada hipoglikemia yang bersifat fatal.²² Pemberian subkutan tidak direkomendasikan karena buruknya perfusi ke kulit, meski di daerah nonluka bakar sekalipun (gangguan perfusi global/sistemik).

Antibiotik

Luka luas disertai gangguan sirkulasi diyakini sebagai suatu kondisi yang menyebabkan mudah terinfeksi dan berpotensi untuk berkembang menjadi sepsis. Namun sejauh ini tidak ada bukti kuat timbulnya sepsis pada luka bakar selain gejala dan tanda klinis yang menunjukkan sindrom inflamasi sistemik.¹ Pemeriksaan kultur dan kepekaan antibiotik diambil melalui prosedur usapan (*swab*) yang tidak merepresentasikan infeksi melainkan kontaminasi atau koloni semata. Di sisi lainnya, penggunaan antibiotik spektrum luas demikian marak didasari pada keyakinan yang disebutkan sebelumnya. Tidak hanya isu berspektrum luas, namun antibiotik yang bersifat toksik terhadap organ dan berupa polifarmaka.

Dalam konteks ini, kepatuhan terhadap *antibiotic stewardship*² berada pada tingkat sangat rendah, menyebabkan semakin banyak mikroba resisten terhadap berbagai antibiotik, toksisitas terhadap jaringan, dan faktor biaya.

Beberapa pola pemberian antibiotik memerlukan kajian menyeluruh. Pemberian antibiotik profilaksis tidak pada tempatnya, karena trauma sudah terjadi; namun rasional bila ditujukan untuk mencegah infeksi luka operasi (*debridement*, eskarektomi). Pemberian dengan antibiotik empirik merupakan isu yang memerlukan pengkajian mendalam. Mikroba komensal musnah pada paparan suhu tinggi; luka berada dalam keadaan ‘steril’ dalam 2–3 hari pertama pascatrauma untuk kemudian mikroba residen kembali tumbuh berkembang di kulit/jaringan. Rasional pemberian antibiotik didasari pada penjelasan, bahwa meski mikroba residen ‘normal’ akan berubah perangai pada lingkungan abnormal. Namun pernyataan ini tidak didukung bukti kuat dan bersifat asuntif. Jalur infeksi yang logis adalah kontaminasi oleh mikroba rumah sakit (*hospital acquired infection*, sebelumnya dikenal dengan istilah infeksi nosokomial) yang dapat dicegah melalui penerapan *universal precaution* secara konsisten.

Pada fase akut, tata laksana luka ditujukan mengendalikan respons inflamasi berjalan secara fisiologik (konstruktif) dan mencegah respons inflamasi berlebihan tidak terkontrol (yang bersifat destruktif). Prosedur *cooling the burn* yang dikerjakan untuk menurunkan suhu sebagai upaya menghentikan proses kombusio pada kesempatan awal³ sekaligus pencucian luka dari kontaminat yang akan banyak bermanfaat mencegah perkembangan infeksi (dilusi).⁴ Prosedur pencucian luka

berulang menyebabkan populasi mikroba yang mengkontaminasi/berkolonisasi tidak akan pernah mencapai kriteria infeksi secara kuantitatif ($>10^5$ per gram jaringan atau per sentimeter kubik jaringan),⁴ meskipun tidak memenuhi kriteria steril (yang tidak pernah mungkin akan terjadi kecuali dilakukan sterilisasi). Bila prosedur ini dikerjakan, indikasi pemberian antibiotik menjadi lemah bahkan tidak diperlukan.

Cairan lepuh (bula, *blistet*) dikeluarkan pada kesempatan awal dan kulit lepuh dipertahankan sebagai penutup biologis (*the best biological dressing*). Transudat yang dibiarkan menggumpal akan menyebabkan supresi sel T menyebabkan penurunan imunitas di tingkat jaringan yang mempermudah infeksi berkembang. Kulit lepuh (nonvital) dipertahankan (seperti *skin graft*) berperan sebagai barier alami (kulit merupakan penutup luka terbaik).⁵ Prosedur tata laksana luka ini efektif mencegah infeksi dan mengurangi kebutuhan pemberian antibiotik.

Hingga kini luka bakar selalu dikaitkan dengan isu sepsis (infeksi) dan pemberian antibiotik menjadi bagian penting dalam tata laksana. Hal ini menjadi pola pikir setiap klinisi di dunia, namun tidak ditunjang oleh studi-studi dengan tingkat bukti kuat. Tinjauan sistematik di beberapa sentra di Asia, Eropa dan Amerika tidak menunjukkan infeksi pada luka bakar ditunjang oleh pemeriksaan-pemeriksaan bakteriologik yang sah, namun berdasarkan diagnosis klinik (dengan tambahan 'diduga kuat secara klinis').⁶ Mikroba yang dijumpai pada analisis merupakan mikroba residen (komensal)⁷ atau rumah sakit yang dapat dicegah dengan aplikasi *universal precaution*.⁸⁻¹⁰

Pemberian antibiotik merupakan suatu kebutuhan mutlak yang diantui pemikiran infeksi dan direkomendasikan di dalam *clinical practice guideline*^{11,12} ditunjang studi ilmiah dengan bukti yang tidak kuat.^{2,13} Sementara itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa perubahan patofisiologi pada luka bakar tidak menunjukkan perbaikan dengan pemberian antibiotik.¹⁴⁻¹⁷ Indikasi pemberian antibiotik harus jelas dan tepat,¹⁰ apakah untuk tujuan profilaksis pada prosedur invasif (insersi kateter vena sentral, intubasi dan penggunaan ventilator mekanik, dsb), *debridement*, *skin grafting*, dsb;¹³ dan profilaksis hanya satu kali pemberian. Untuk tujuan empirik harus berspektrum sempit, sesuai dengan pola mikroba di suatu rumah sakit; bukan berdasarkan *guidelines* yang dihasilkan di negara lain. Pola

mikroba di RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta menunjukkan *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Corynebacterium sp.*¹⁸ memperlihatkan pola mikroba residen (komensal, non patogen). *Psuedomonas sp.* yang ditakutkan di beberapa negara sebagaimana dicantumkan dalam *guidelines* tidak pernah terjadi di Indonesia dalam sepuluh tahun terakhir.

Tata laksana pemberian antibiotik disesuaikan dengan pola mikroba rumah sakit yang diterapkan di suatu fasilitas pelayanan kesehatan. Seorang klinisi mempertimbangkan rangkaian tata laksana terkait sarana dan prasarana di suatu fasilitas pelayanan kesehatan dimana ia bekerja; tidak berbasis *guideline* yang disusun di negara lain.

Pola mikroba di sentra luka bakar umumnya didominasi oleh polimikroba dan atau mikroba multiresisten, namun tidak demikian halnya dengan unit atau *ward* (selain kategori luka bakar yang dirawat di kedua yang disebutkan terakhir tidak seberat sentra). Oleh karena itu, pemilihan jenis antibiotik berbeda antara ketiga pusat layanan ini. Intinya, disesuaikan dengan pola mikroba, bukan suatu yang bersifat protokoler.

Zat yang memengaruhi kerja saluran cerna

Luka bakar kritis kerap diahadapkan pada masalah saluran cerna. Hipoperfusi splangnikus merupakan isu utama pada syok luka bakar, sebagaimana syok akibat trauma lainnya. Hipoperfusi ini diikuti atrofi vili intestinalis yang diperberat dengan puasa; di sini sawar mukosa tidak terpelihara dan merupakan *port d'entrée* translokasi bakteri. Teori lama menjelaskan peningkatan hormon stres diikuti hipersekresi asam lambung dan terjadi ulserasi (ulkus stres). Tata laksana hingga kini masih berorientasi pada pencegahan ulkus stres dengan pemberian antasida atau inhibitor pompa proton (*proton pump inhibitor*, PPI). Pemikiran kritis yang timbul adalah, tidak ada bukti kuat terdapat hipersekresi asam lambung namun terjadi perubahan lingkungan mikro akibat pemberian inhibitor dan antibiotik yang menyebabkan mikroorganisme di dalam lumen usus berubah perangai, disbiosis, dan translokasi bakteri.

Atrofi vili akibat hipoperfusi ditatalaksana dengan pemberian nutrisi enteral dini, bila memang diperlukan, ditambahkan protektor mukosa; bukan antibiotik dan zat yang memengaruhi lingkungan mikro saluran cerna. Meski beberapa tahun terakhir masih terus diteliti, pemberian probiotik menunjukkan keluaran baik.

Antioksidan

Syok luka bakar menyebabkan hipoksia dan dilepaskan demikian banyak spesies oksigen radikal serta produk hipoksia lainnya. Saat sirkulasi kembali terselenggara pascasyok, spesies oksigen radikal dan produk metabolismenya didistribusikan ke sirkulasi sistemik menyebabkan kerusakan sel/organ yang letaknya berjauhan (cedera reperfusi) mengakibatkan disfungsi–kegagalan multiorgan sistemik. Saat hipoksia, berlangsung distres mitokondria dan retikulum endoplasma disamping perubahan sitoplasma; sel tak mampu menghasilkan antioksidan internal/endogen sehingga tidak mampu mengimbangi peningkatan spesies oksigen radikal yang dihasilkan/didistribusikan pascasyok. Kebutuhannya pada syok dan sepsis mutlak, baik enzimatik maupun nonenzimatik; endogen (sintesis) maupun eksogen (asupan diet/suplemen).

Pemberian vitamin C injeksi 1g iv pada fase akut terbukti bermanfaat mengurangi kebutuhan cairan resusitasi sudah dipahami sejak tahun 2000an. Vitamin D, E demikian esensial disamping *trace element* seperti seng (zincum, Zn) selenium (Se) mangan (Mg) dan kalsium. Lycopene sebagai antioksidan berupa karotenoid di tomat dan buah/sayuran berwarna merah lainnya mencegah kerusakan DNA pada iskemia dan memengaruhi integritas *gap junction* (GJ) dan *connexin* (*actin filament*) tidak hanya epitel namun juga endotel. Demikian pula guava yang banyak diteliti pada keganasan sebagaimana lycopene, memegang peran penting pada *tight junction* (TJ) tidak hanya endotel, namun juga epitel (termasuk mukosa saluran cerna).

15. Tata laksana luka

Yefta Moenadjat

Kerusakan kulit/jaringan pascapaparan cedera termal/kimiawi diikuti kerusakan endotel pembuluh darah melibatkan leukosit dan trombosit (stigmata respons inflamasi) dan gangguan sirkulasi/perfusi sistemik dan sepsis yang diikuti disfungsi–kegagalan organ sistemik. Sepsis pada luka bakar berbeda dengan sepsis entitas lain (nonluka bakar),¹ terutama disebabkan toksin luka bakar (*burn toxin, lipid protein complex*) dan infeksi oleh bakteri yang berasal dari saluran cerna. Gangguan perfusi tidak hanya terjadi di daerah luka bakar sehingga menimbulkan respons sistemik. Sebaliknya, respons sistemik menyebabkan terganggunya perfusi ke sel/jaringan luka; kondisi ini merupakan lingkaran setan yang memerlukan tata laksana strategis; tidak terfokus pada penyembuhan luka semata (skala mikro), namun mempertimbangkan kondisi umum (skala makro) yang menjadi prioritas.

Dalam konteks pemberantasan sepsis, tata laksana luka dikenal dengan sebutan source control. Pengendalian diterapkan sejak awal, melihat faktor–faktor yang berpotensi berkembang menjadi sepsis, menyiasatinya dengan tata laksana sesuai prinsip source control. Prinsip dimaksud adalah tata laksana berdaya guna yang tidak menambah beban fisiologis.

Pada kesempatan pertama pertolongan yang dilakukan adalah menghentikan proses kombusio (*stop burning process*). Pascapaparan pada sumber termal, suhu dijalarkan ke jaringan sekitar secara radier dan menyebabkan kerusakan bertambah dalam/luas. Upaya menghentikan proses kombusio ini adalah dengan cara menurunkan suhu (*cooling*). Mengalirkan air dengan suhu 18–20°C selama 20 menit efektif mencegah kerusakan berlanjut, bila dikerjakan dalam tiga jam pertama pascatrauma. Dalam proses *cooling the burn*, hindari suhu ekstrim (es, air es).

Lakukan penilaian kedalaman luka. Secara klinis hal ini dilakukan dengan cara menilai pengisian–kembali kapiler (*capillary refilling time, CRT*) yang intinya melakukan penilaian perfusi jaringan (lihat kembali penilaian CRT halaman 106):

- Pada luka bakar dangkal, perfusi terselenggara baik dengan CRT <2 detik sebagaimana kulit normal.

- Pada luka bakar dalam, terjadi gangguan perfusi dengan CRT >2 detik.
- Pada luka bakar seluruh ketebalan kulit (*full thickness burn*) dan eskar tidak dijumpai pengisian–kembali kapiler karena kerusakan pembuluh darah di jaringan, tidak ada perfusi.

Pemeriksaan klinis CRT ini penting dilakukan, karena melalui pengamatan (inspeksi) semata kerap terjadi kekeliruan penilaian. Sedangkan penilaian dengan *pin prick test* (melakukan tusukan dengan jarum semprit dengan tujuan menilai vitalitas jaringan melalui deteksi darah yang keluar dari tempat tusukan) kini tidak direkomendasikan karena menambah beban pada jaringan dan tidak etis. Lebih lanjut, penilaian kedalaman luka dengan melakukan eksisi tangensial justru menambah beban fisiologis dan menambah masalah pada luka; memicu respons inflamasi – tidak sejalan dengan upaya meredam inflamasi dalam tata laksana strategis mencegah SIRS/sepsis luka bakar.

Pada penilaian, CRT melambat tidak hanya menunjukkan kedalaman luka, namun disebabkan karena edema yang timbul sejalan dengan patofisiologi luka bakar dan pemberian cairan liberal pada prosedur resusitasi agresif menyebabkan terganggunya perfusi.

Bila hal ini dijumpai, beberapa hal perlu dilakukan:

- Langkah pertama adalah elevasi ekstremitas terkena.
- Bila memungkinkan (sadar dan kooperatif), penderita diminta melakukan gerakan aktif kontraksi otot–otot dan relaksasi berulang yang sangat membantu pengembalian aliran balik (vena) dan dekompresi (mekanisme pompa, *pumping mechanism*):
- Ekstremitas atas:
 - Tangan dengan cara meremas/mengepal tangan dengan kuat serta melepaskannya.
 - Lengan dengan cara melakukan fleksi–ekstensi sendi (bahu, siku dan pergelangan tangan).
- Ekstremitas bawah:
 - Fleksi–ekstensi sendi panggul, lutut dan *ankle* (fleksi–ekstensi plantar).

Bila edema tidak berkurang bahkan bertambah masif sejalan dengan pemberian cairan resusitasi berlebihan, gangguan perfusi akan semakin berat. Pada kondisi ini,

prosedur yang dijelaskan sebelumnya tidak efektif sehingga perlu dilakukan sayatan sebagaimana melakukan eskarotomi; bila sayatan ini tidak efektif, lanjutkan dengan prosedur fasiotomi.

Perlakuan terhadap luka

Inti dari perlakuan di fase akut sebagaimana diuraikan berikut adalah mengupayakan atmosfir luka kondusif sekaligus mengendalikan ('meredam') respons inflamasi yang akan mencegah konversi luka¹ yang potensial terjadi pada luka bakar.

- Luka dibersihkan sebagai syarat mutlak mencegah infeksi dan pembersihan dilakukan melalui pencucian luka menggunakan air atau akuades. Hindari pencucian menggunakan larutan garam (natrium klorida, NaCl) gangguan keseimbangan elektrolit (perbedaan kadar natrium di jaringan dengan kandungan di dalam larutan) yang mengakibatkan asidosis hiperkloremik jaringan yang menyebabkan konversi luka dan memicu respons inflamasi, disamping menimbulkan nyeri pada luka bakar dangkal.

Zat/benda asing merupakan beban terhadap jaringan (*tissue burden*) yang terganggu perfusinya (*compromise*), hal mana memicu respons inflamasi. Berbagai zat topikal yang kerap kali diberikan pada luka bakar justru merupakan beban. Salep, *ointment*, balsam yang bervehikulum petroleum/minyak tidak bersahabat dengan air (kulit/jaringan manusia 70% terdiri dari air) karenanya pemberian zat-zat ini membebani jaringan. *Silver sulfadiazin* (antimikroba yang menunjukkan keunggulan mencegah infeksi selama beberapa dekade yang lalu) ditinggalkan karena komponen sulfadiazin memicu respons inflamasi semakin berat.⁴ *Silver* masih tetap dijadikan andalan dalam tata laksana luka bakar berdasarkan data dan fakta bahwa tidak pernah terjadi resistensi terhadap *silver*. *Silver* dimaksud tersedia dalam bentuk *nano crystalline* yang dikemas dalam bentuk *dressing*.

¹ Konversi luka: luka bakar bertambah dalam (degradasi) dan luas. Luka bakar dangkal menjadi dalam, luka bakar dalam menjadi seluruh ketebalan kulit.

- Upayakan atmosfir kondusif (lembab, *moist*). Lembab (*moist*, tidak kering/tidak basah, bemuansa air). Kelembaban secara sederhana dan praktis diupayakan dengan aplikasi kasa lembab (dibasahi air lalu diperas) dan selanjutnya dibalut dengan kasa *bulky/fluffy* (*occlusive dressing*). Namun perlu dipahami bahwa kelembaban dengan metode ini hanya bertahan dalam waktu singkat:
 - Kasa menjadi kering akibat penguapan sebagaimana terjadi pada perawatan terbuka. Sebagai jalan keluar, aplikasi krim (pelembab, berbasis air) sangat baik dan bermanfaat; merupakan strategi mempertahankan lingkungan lembab pada luka.
 - Sebaliknya, kasa dapat jenuh karena transudasi yang terus berlangsung. Sebagai jalan keluar, penggantian balutan lebih kerap dikerjakan. Namun, perlu dipertimbangkan kemampulaksanaan dan daya gunanya.

Transudasi terjadi karena luka yang tidak bersih, tanpa penutup, tanpa balutan menekan. Di dalam praktik, kerap dijumpai pula pada aplikasi zat-zat berbasis minyak/balsam yang digadangkan 'menciptakan/mempertahankan' kelembaban tidak dapat dijelaskan secara ilmiah. Aplikasi zat ini menyebabkan transudat tertahan atau terperangkap di atas permukaan luka diikuti terganggunya regulasi (*recruitment*) monosit dan limfosit T yang penting pada mekanisme sistem imun di tingkat lokal dan sistemik.^{5,6} Obat herbal yang dikandungnya mengandung beberapa komponen alam yang hingga kini masih harus dibuktikan secara ilmiah dalam hal keamanan dan efektivitas.⁷ Obat-obat ini dijumpai di pasar dan banyak digunakan di Indonesia, bukan fitofarmaka yang telah melalui uji fase empat namun tergolong obat tradisional (*Chinese herbal*) sebagaimana halnya jamu dan madu.⁷

Di sisi lainnya, penggunaan *modern dressing* seperti *hydrogel* juga tidak berbeda dengan aplikasi obat herbal berbasis minyak ini karena tidak menciptakan lingkungan mikro yang sehat alami. Transudat terperangkap di balutan, sementara sisi luar terlihat bersih. Pemanfaatan pembalut luka sintesis (*modern dressing*) perlu disikapi dengan bijak. Berbagai pembalut sintetik direkomendasikan pada tata laksana luka untuk diganti setiap lima hari diikuti perburukan luka karena transudat yang tertahan berubah menjadi eksudat (mengandung protein, leukosit, mediator inflamasi dan *matrix*

metalloproteinase, MMP) menyebabkan diskonfigurasi matriks ekstrasel yang secara klinis terlihat sebagai maserasi, dan mengelupas *sloughing*. Selain berpotensi terinfeksi, zat-zat ini jangka pendek memicu respons inflamasi, dan jangka panjang menyebabkan keterlambatan proses fibroplasia (dan reepitelialisasi) yang berakhir dengan terbentuknya parut abnormal (hipertrofik, keloid, kontraktur).

- Pada luka bakar dangkal, cairan lepuh (bula, *blister*) berupa transudat dikeluarkan melalui aspirasi menggunakan semprit atau sayatan kecil; kulit lepuh (*dome*) tidak dibuang namun dipertahankan sebagai penutup biologis (*the best biological dressing*). Luka ditutup *tulle*, kasa tebal (*fluffy*), lembab dan perban elastik menekan kulit lepuh (sebagaimana *split thickness skin graft*, STSG) untuk tujuan mencegah bula terisi kembali oleh transudat.

Perawatan selanjutnya, luka dicuci 1–2 kali perhari untuk mendapatkan lingkungan luka bersih. Pencucian dengan akuades menyebabkan dilusi kontaminat termasuk populasi mikroba yang tumbuh sehingga tidak pernah mencapai kriteria infeksi (10^5 per gram atau sentimeter kubik jaringan).⁸

Kasa tebal menekan merupakan sarana perawatan luka terbaik di fase akut/subakut dan menunjukkan berbagai keunggulan.⁹ Penguapan efektif dicegah, mengupayakan perlekatan kulit lepuh ke jaringan dibawahnya), dan efektif mengurangi nyeri.

- Pada luka dengan eskar (jaringan non vital), hal yang perlu dilakukan adalah mengupayakan eskar tetap bersih dan kering dalam 2–3 hari pertama pascacedera, menunggu kesempatan prosedur eskarektomi dini (<7 hari) saat hemodinamik (sirkulasi) stabil. Pada luka bakar berat, hingga hari kesepuluh masih tergolong dini. Eskar kering lebih aman dalam konteks memicu respons inflamasi sistemik; eskar basah (lisis) berkontribusi besar memicu respons inflamasi sistemik; karenanya memerlukan prioritas eskarektomi lebih awal.

Eskar memerlukan perhatian karena penguraian eskar diikuti pelepasan zat toksik yang paling berbahaya yaitu *lipid protein complex* (LPC).¹⁰ LPC ini memiliki efek toksik setara dengan *toluidine* (N,N-dimethyl-p-toluidine), bahan

kimia toksik yang dijadikan standar pembandingan toksisitas suatu zat di laboratorium.

Penelitian Algöwer (2008) menunjukkan serum penderita luka bakar mengandung *lipid protein complex* (LPC) berupa hasil penguraian komponen lipid dan protein dari jaringan non vital pascapaparan termal. Seluruh sampel tikus yang diteliti mengalami kematian. Kerusakan mitokondria dan pembentukan vakuol di dalam hepatosit diikuti pembentukan *bleb* menunjukkan karakteristik apoptosis dengan kerusakan identik dengan kerusakan akibat *phalloidin* (zat paling toksik yang digunakan sebagai standar di laboratorium). Perubahan eritrosit menunjukkan perubahan ekinoid merefleksikan ketidakmampuan mengikat oksigen. Zat ini selanjutnya disebutnya sebagai *pernicious effector in burns*.

LPC (dahulu dikenal dengan sebutan *burn toxin*) memicu sindrom respons inflamasi sistemik pada luka bakar yang diduga merupakan suatu bentuk entitas infeksi (sepsis). Karenanya, diperlukan eskarektomi sebagai suatu bentuk *source control* yang akan meredam sindrom respons inflamasi sistemik dan memperbaiki keluaran tata laksana luka bakar.

Eskarektomi dilakukan sedini mungkin ('eksisi dini') segera setelah kondisi hemodinamik stabil, konsep ini diperkenalkan oleh Janezkovic dan dianut sejak tahun 1970.¹¹ Pengertian dini adalah 7 hari pascapaparan, sementara pada luka bakar berat dengan stabilitas hemodinamik lebih lambat, eksisi yang dilakukan pada hari kesepuluh masih memenuhi kriteria dini. Eksisi menggunakan dermatom (pisau Humby atau elektrik) sebagaimana melakukan pengambilan *split thickness skin graft* (STSG); dilakukan berlapis, karenanya disebut eksisi tangensial.

Prosedur dilakukan secara bertahap karena prosedur invasif ini diikuti perdarahan yang akan memperberat kondisi fisiologik penderita. Disebutkan dalam literatur prosedur ini dibatasi maksimal 15% luas luka bakar. Batasan ini merupakan suatu *best practice* namun tidak dijumpai penelitian pendukung berbasis bukti kuat, semata untuk faktor keamanan penderita terkait perdarahan. Prosedur tahap berikutnya dilakukan 3–4 hari pascaproedur eksisi pertama, memberikan kesempatan hemodinamik stabil; demikian seterusnya hingga seluruh eskar terbuang.

Pascaeksisi, *raw surface* (permukaan luka) pada luka bakar dalam atau seluruh ketebalan kulit. Segera ditutup dengan STSG (mempersingkat fase inflamasi) – bila tersedia donor. Pada luka bakar dangkal, terbaik ditutup STG atau dirawat secara konservatif (reepitelialisasi umumnya terjadi dalam waktu 10–14 hari). Pertimbangan penutupan lebih awal didasari penelitian yang menunjukkan potensi timbulnya penyulit penyembuhan luka berupa parut hipertrofik/keloid/kontraktur pada luka dengan reepitelialisasi kurang dari 10 hari adalah 4% meningkat 20 kali lipat (75–80%) pada luka yang mengalami reepitelialisasi lebih dari 21 hari. Berdasarkan penelitian ini, menutup luka (STSG) menunggu jaringan granulasi timbul tidak rasional; karena secara ilmiah dapat dijelaskan bahwa jaringan granulasi terbentuk pascapenutupan luka menggunakan STSG; sesuai dengan proses penyembuhan luka alami).

Pada perawatan luka pascaeksisi (dengan atau tanpa STSG), luka dibalut tekan menggunakan kasa adsorben kering dan tebal (*fluff*) sekaligus menyerap transudat. Transudat (sekuestrasi) merupakan bagian dari proses penyembuhan alami sejauh terkendali. Transudat kering (keropeng, krusta, *crust*) merupakan penutup sementara.

- Pada lingkungan mikro yang kondusif, proses reepitelialisasi spontan luka bakar dangkal berlangsung 10–14 hari pascadcedera. Penutupan luka pada luka bakar dalam atau seluruh ketebalan kulit terbaik dikerjakan dalam waktu sebagaimana luka bakar dangkal. Bila hal ini mampulaksana, tujuan strategis akan tercapai.

16. Penyulit hipermetabolisme

Yefta Moenadjat

Hipermetabolisme dihadapkan pada berbagai penyulit. Pada bab sebelumnya diuraikan bahwa pada sindrom respons inflamasi eksageratif (SIRS) yang disusul dengan sindrom kompensasi (CARS, MARS) menyebabkan supresi sistem imun yang membawa dampak buruk bagi penderita; kerap berakhir fatal.

Pada penderita yang sintas, hipermetabolisme kerap diikuti penyulit bentuk lain, yaitu hipertermia maligna yang sangat jarang terjadi. Pada pengamatan penulis, kejadian ini dijumpai pada luka bakar kritis dengan luas >80% yang sintas; tidak (belum) pernah dijumpai pada kasus luka bakar <80% dan penulis baru menjumpai tiga dari tujuh penderita dengan luas >80–98% yang sintas; mungkin temuan ini sejalan dengan penelitian Jeschke (2007) yang menjelaskan derajat hipermetabolisme.^{1–3} Tidak semua luka bakar kritis >80% dihadapkan pada kemungkinan terjadi,⁴ namun memiliki asosiasi dengan katabolisme muskular yang dipicu oleh zat anestesia dan faktor genetik.

Patomekanisme hipertermia maligna berhubungan dengan katabolisme protein yang melibatkan metabolisme kalsium.⁵ Literatur menunjukkan adanya kecenderungan kelainan genetik pada protein sensor di membran (ryanodine, *RyR1*) pada kasus nonluka bakar.^{6–8} Bagaimanapun, pada luka bakar kritis khususnya saat terjadi kerusakan sel dijumpai kerusakan membran sel akibat peroksidasi lipid (lihat kembali bab 4 mengenai kerusakan sel) yang menyebabkan terurainya protein intermembran (proteine sensor termasuk protein intermembran). Kerusakan pada protein sensor ini menyebabkan penyampaian impuls saraf pada akson tidak dikonformasi, mengakibatkan metabolisme kalsium pada sarkolema terganggu, mengakibatkan spasme disertai pembentukan panas yang berlebihan.^{7,9–11}

Pada gambar 1 di halaman berikut diuraikan secara singkat metabolisme kalsium pada mekanisme kerja otot rangka untuk memberikan gambaran mengenai hambatan mekanisme yang menimbulkan penyulit ini. Pada gambar berikutnya, disampaikan patomekanisme hambatan pada sensor yang mengakibatkan akumulasi kalsium pada sarkolema menyebabkan gangguan aktivitas sistem muskularis.

Gangguan metabolisme kalsium tidak hanya berdampak pada aktivitas sistem muskulus, namun pada kasus berat diikuti gangguan sistem koagulasi dengan akibat trombosis intravaskular (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) yang bila dijumpai dihadapkan pada prognosis buruk.

Pada penelusuran literatur, dijelaskan peran zat anestesia inhalasi kecuali *nitrous oxide* memicu hipertermia maligna. Suksinil kolin sebagai pelepas otot juga berperan sebagai pemicu. Namun, tidak ada bukti bahwa zat anestesia lainnya seperti ketamin dan propofol memicu hipertermia maligna. Demikian pula halnya dengan katekolamin, pelepas otot yang bersifat nondepolarisasi, dan digitalis. Faktor pemicu potensial lain adalah zat yang digunakan untuk sedasi pascabedah di ICU. Oleh karena itu, penderita yang terpapar pada zat-zat disebutkan sebelumnya, meski sevoflurane sekalipun merupakan mereka yang berisiko. Patomekanisme terjadinya hipertermia maligna yang dipicu zat anestesia dijelaskan pada gambar sekian di halaman berikut. Namun, peran faktor stres tergolong besar dalam terjadinya hipertermia maligna ini.¹¹

Gejala dan tanda

Awal, gejala umum pada hipertermia dijumpai, dengan temperatur tidak pernah berada di bawah 40°C (berkisar antara $\geq 40-44^\circ\text{C}$) disertai menggigil (*shivering*) dan spasme otot, takikardia, takipnea. Penderita dihadapkan pada asidosis yang merupakan kombinasi metabolik dengan respiratorik. Pada kasus yang tidak ditatalaksana dengan tepat, dijumpai DIC, AKI, aritmia, hipotensi dan gagal sirkulasi. Hal yang penting dijadikan perhatian riwayat anestesia berulang.

Kriteria berikut menjelaskan derajat hipertermia maligna.⁹

Proses		Indikator
I	Rigiditas	a. Rigiditas muskular generalisata (tanpa <i>shivering</i> akibat hipotermia, atau selama atau segera setelah mendapatkan anestesia inhalasi)
		b. Spasme masseter segera setelah mendapatkan suksinil kolin
II	Lisis muskular	a. Peningkatan <i>creatine kinase</i> >20,000 IU setelah mendapatkan zat anestesia dengan suksinil kolin
		b. Peningkatan <i>creatine kinase</i> >10.000 IU setelah mendapatkan zat anestesia tanpa suksinil kolin
		c. Urine berwarna coklat pada periode perioperatif
		d. Mioglobin urin >60 µg/L

		e. Mioglobin serum >170 µg/L
		f. Konsentrasi K ⁺ darah/plasma/serum > 6 mEq/L (tanpa adanya AKI)
III	Asidosis respiratorik	a. PETCO ₂ >55 mmHg dengan <i>controlled ventilation</i> yang tepat b. PaCO ₂ arterial > 60 mmHg dengan <i>controlled ventilation</i> yang tepat c. PETCO ₂ >60 mmHg dengan ventilasi spontan d. PaCO ₂ arterial >65 mmHg dengan ventilasi spontan e. Hiperkarbia yang tidak lazim (pertimbangan anesthesiolog) f. Takipnea yang tidak lazim(pertimbangan anesthesiolog)
IV	Peningkatan suhu	a. Peningkatan suhu tidak lazim dengan cepat b. Peningkatan suhu tidak lazim >38,8 °C (101,8 °F) pada periode perioperatif (pertimbangan anesthesiolog)
V	Keterlibatan kardiak	a. Sinus takikardia yang tidak lazim b. Takikardia ventrikular atau fibrilasi ventrikular

Pemeriksaan

Baku emas diagnosis hipertermia malignan ditegakkan berdasarkan pemeriksaan in vitro, berdasarkan uji kontraktur serat otot yang mengalami kontak dengan halothane atau kafein. Diagnosis tegak bila kedua uji menunjukkan hasil positif. Sensitivitas uji ini 99% dan spesifisitasnya 94%.^{4,8,9}

Diagnosis diferensial dari hipertensi maligna adalah reaksi abnormal zat anestesia pada sepsis, badai tiroid, feokromositoma dan *overheating* yang bersifat iatrogenik. Bagaimanapun, di Indonesia kecurigaan terhadap infeksi khususnya virus, parasit (terutama malaria) masih merupakan diagnosis banding.

Tata laksana

Tata laksana tetap berorientasi pada hipermetabolisme dan terapi simptomatis mengatasi hipertermia, mencegah/mengatasi edema serebral:⁴

- Asetaminoven 1000 mg iv drip
- Klorpromazin 25–50 mg dalam 500 mL cairan drip
- Barbiturat 25–30 g iv drip¹²
- Dantrolene.

Dantrolene menurunkan akumulasi ion kalsium di dalam sel otot yang akan menurunkan/mengurangi rigiditas/spasme sistem muskularis. Dosis awal 2,5 mg/kg (dantrolene di dalam ampul 20 mg dilarutkan dalam 60 mL akua pro injeksi dan terus dicampur/sentrifus). Untuk penderita dewasa kerap diperlukan beberapa ampul (misal, 10 ampul untuk penderita dengan berat badan 80 kg). Dosis dilanjutkan dengan 1 mg/kg diberikan tiap 5 menit hingga gejala hipermetabolik mereda (takikardia, takipnea, hipertermia $<38,5^{\circ}\text{C}$) dan spasme sistem muskularis.⁸

17. Penutup

Yefta Moenadjat

Kasus luka bakar kritis memerlukan perhatian khusus perkasus secara cermat, diawali identifikasi masalah, mengantisipasi dan mencegah sebelum masalah berkembang menjadi penyulit seperti sepsis luka bakar. Hal yang perlu digarisbawahi adalah setiap kasus luka bakar kritis berpotensi besar berkembang menjadi sepsis dan memerlukan strategi dalam tata laksana sejak fase akut.

Topik yang disampaikan pada buku ini merupakan masalah yang dihadapi penulis selama mengelola kasus luka bakar dengan karakteristik spesifik Indonesia yang berbeda dengan populasi di negara maju. Demikian banyak perbedaan yang dijumpai dan memerlukan wawasan luas dengan pikiran terbuka yang berorientasi pada masalah; bukan pada protokol atau panduan di negara maju. Hal inilah yang menjadi alasan mengapa penulis membahasnya dalam kajian biomolekuler.

Lebih lanjut, tampaknya konsep baru mengenai *individual medicine* atau *personalized medicine* berlaku di dalam kasus luka bakar kritis dan memerlukan penelitian lanjut; terutama terkait karakteristik inang – populasi Indonesia – terhadap sepsis.

Penulis

DR Yefta Moenadjat, dr, SpBP(K) menyelesaikan pendidikan spesialis ilmu bedah plastik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia tahun 1997. Sekembalinya memperdalam ilmu bedah kraniofasial di Royal Children Hospital Melbourne, Australia, tahun 1998 ditugaskan di Unit Luka Bakar RS dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta sebagai staf fungsional. Pada tahun 2004 menjabat Manajer Unit Pelayanan Khusus Luka Bakar Prof. dr Moenadjat Wiratmadja, RS dr Cipto Mangunkusumo hingga 2010. Tahun 2007 melanjutkan pendidikan doktor ilmu biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan disertasi disfungsi endotel pada luka bakar kritis. Selesai pendidikan doktoral menjabat Koordinator Penelitian di Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan tercatat sebagai *home base* dosen pada Program Studi Ilmu Bedah FKUI hingga saat ini.



<https://orcid.org/0000-0002-1109-2540>

Web of Science Researcher ID ABA-5545-2021

Scopus Author ID: 57190371576

Loop profile 1419108

Sinta ID 6035216
