

EDWARD KUSUMA

TESIS

KK
Th.D. 20/15
1-2
P

PENGARUH VENTILASI MEKANIK
TERHADAP RASIO
TEKANAN PARSIAL OKSIGEN ARTERI
DENGAN FRAKSI OKSIGEN INSPIRASI
DAN KADAR TNF- α PLASMA

PENELITIAN ANALITIK OBSERVASIONAL



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

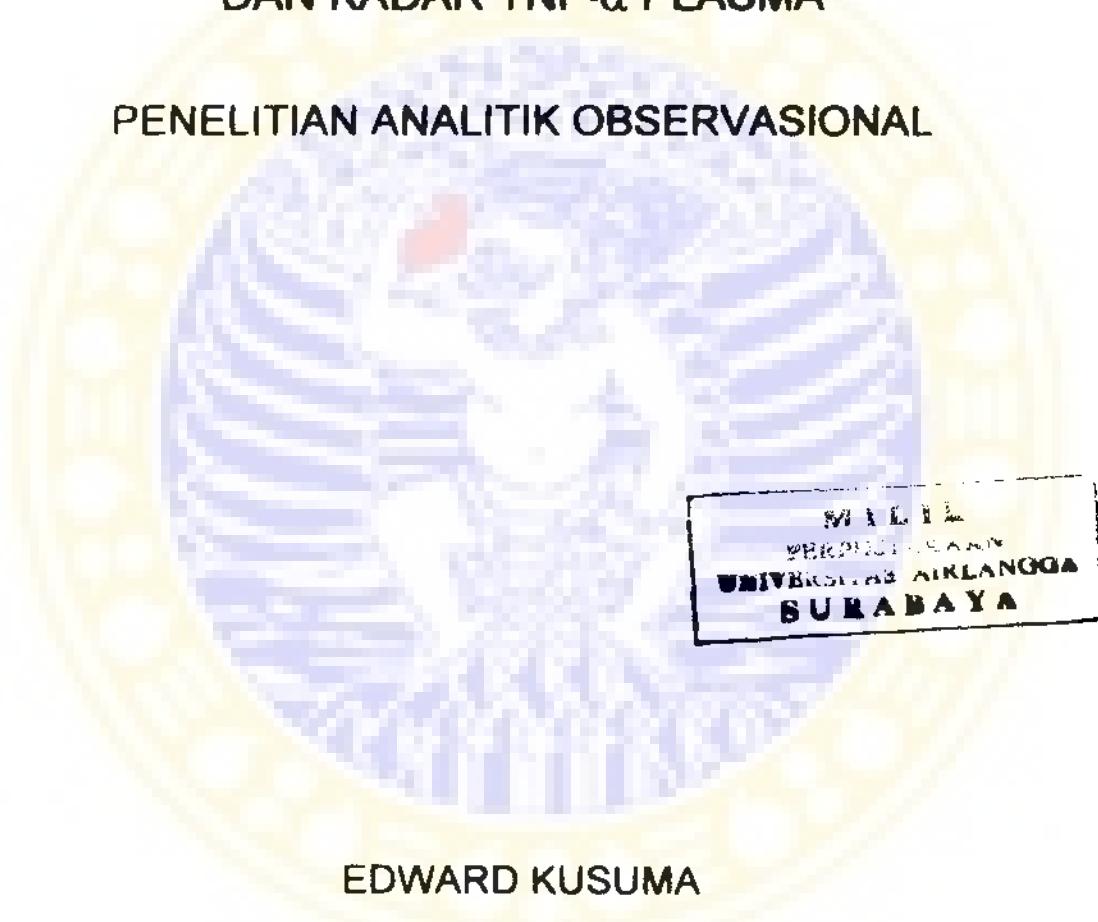
EDWARD KUSUMA

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005

TESIS

PENGARUH VENTILASI MEKANIK TERHADAP RASIO TEKANAN PARSIAL OKSIGEN ARTERI DENGAN FRAKSI OKSIGEN INSPIRASI DAN KADAR TNF- α PLASMA

PENELITIAN ANALITIK OBSERVASIONAL



EDWARD KUSUMA

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005

**PENGARUH VENTILASI MEKANIK
TERHADAP RASIO
TEKANAN PARSIAL OKSIGEN ARTERI
DENGAN FRAKSI OKSIGEN INSPIRASI
DAN KADAR TNF- α PLASMA**

PENELITIAN ANALITIK OBSERVASIONAL

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

EDWARD KUSUMA

NIM. 090114588 M

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005**

TESIS INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 26 JULI 2005

Oleh:

Pembimbing Ketua



Dr. Nancy Margarita Rehatta, dr, Sp. An, KIC
NIP: 130610739

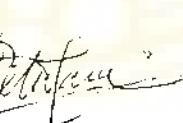
Pembimbing



Prof. Soetjipto, dr, MS, PhD
NIP: 130687606

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Program Pascasarjana Universitas Airlangga



Prof. Retno Handajani, dr, MS, PhD
NIP: 130541984

Telah diuji pada

Tanggal 26 Juli 2005

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Eddy Rahardjo, dr, Sp. An., KIC

Anggota :

1. Dr. Nancy Margarita Rehatta, dr, Sp. An., KIC
2. Prof. Soetjipto, dr, MS, PhD
3. Choesnan Effendi dr., AIF
4. Budiono dr., Mkes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada Dr. Nancy Margarita Rehatta, dr, Sp. An., KIC, selaku pembimbing ketua yang dengan penuh perhatian telah memberi dorongan, bimbingan, saran, nasehat, untuk menyelesaikan Program Magister Minat Studi Ilmu Kedokteran Dasar Klinik, Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar ini.

Terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada Prof. Soetjipto, dr, MS, PhD, selaku pembimbing yang dengan penuh kesabaran telah memberikan dukungan, arahan, dan saran.

Dengan selesainya tesis ini, perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Med. H. Puruhito, dr., SpBTKV , atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program Magister.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr. atas kesempatan untuk menjadi mahasiswa Program Magister pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Retno Handajani, dr, MS, PhD dalam menyelesaikan Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar Klinik.

Ketua Program Studi Anestesiologi dan Reanimasi Universitas Airlangga – RSU dr. Soetomo Prof. Dr. Eddy Rahardjo, dr. Sp. An., KIC yang dengan penuh perhatian telah memberi dorongan, bimbingan, saran, nasehat, untuk menyelesaikan Program Magister Minat Studi Ilmu Kedokteran Dasar Klinik, Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar ini.

Direktur RSU Dr. Soetomo H. Slamet Riyadi Yuwono, dr., DTM & H MARS yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh pendidikan PPDS 1 di RSU dr. Soetomo.

Ketua Bagian Anestesiologi dan Reanimasi Koeshartono, dr., Sp An. KIC yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh pendidikan PPDS 1 Anestesiologi dan Reanimasi.

Prof. Herlien H. Megawe, dr., SpAn, KIC, yang dengan penuh perhatian telah memberikan masukan dan saran untuk kelaikan etik penelitian, sehingga penelitian ini memperoleh Sertifikat Kelaikan Etik dan dapat dilaksanakan hingga tuntas.

Supervisor Ruangan Observasi Intensif Tommy Soenartomo, dr., SpAn. KIC dan seluruh jajarannya yang telah memberikan kesempatan bagi saya untuk melakukan observasi di Ruangan Observasi Intensif.

Kepala Perawat Ruangan Resusitasi IRD Ibu Ni Luh Widiasih, S. Kep. Ns beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan bantuan yang tak terhingga dalam pengumpulan subyek penelitian di instalasi rawat darurat RSU dr. Soetomo.

Budiono dr., MKes selaku konsultan statistik.

Laboratorium Patologi Klinik RSU Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan yang sangat berharga bagi saya untuk melakukan pemeriksaan sampel penelitian.

Seluruh sejawat PPDS 1 Anestesiologi dan Reanimasi yang dengan penuh perhatian telah membantu dalam pengumpulan subyek penelitian.

Ayah saya tercinta Petrus Adisetija, dr., ibu saya tercinta M.Th. Eugenie Kurniati Adisetija, dra., kakak-kakak saya tercinta Ignatius Budiono, Ir. dan Agnes Arianti, SH., yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan dan semangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Akhir kata, saran dan masukan untuk melengkapi tesis ini tentunya sangat saya harapkan, dan tersirat harapan semoga tesis ini bermanfaat bagi penelitian lebih lanjut.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan karuniaNya.

Surabaya, Juli 2005

Penulis

RINGKASAN

Penelitian tentang *Ventilator Induced Lung Injury* (VILI) dewasa ini telah banyak dilakukan. Penilaian secara *in vivo* pada manusia, terbatas pada kondisi paru yang telah mengalami kerusakan sebelumnya.

Indikator terjadinya VILI yang diteliti adalah fenomena *shunting* yang dicerminkan dengan perubahan rasio PaO₂ / FiO₂ dan terdapatnya biotrauma yang nampak pada peningkatan kadar TNF- α plasma.

Dilakukan suatu penelitian analitik observasional pada 16 pasien dengan kondisi paru-paru sehat yang memerlukan terapi ventilasi mekanik atas indikasi penurunan kesadaran karena trauma kepala berat. Sedangkan sebagai pembanding dilakukan observasi pada 16 pasien dengan paru sehat dan trauma kepala namun dengan tingkat kesadaran lebih baik, sehingga tidak memerlukan terapi ventilasi mekanik.

Pengukuran rasio PaO₂ / FiO₂ dan kadar TNF- α plasma dilakukan pada jam ke-0 dan jam ke-24 setelah penderita mendapatkan terapi ventilasi mekanik sesuai standar pelayanan medis yang baku. Sedangkan pada kelompok kontrol dilakukan pengambilan sampel pada jam ke-0 dan jam ke-24 masa observasi pasien dengan kondisi nafas spontan (tanpa ventilasi mekanik).

Pengukuran rasio PaO₂ / FiO₂ dengan menggunakan teknik Analisa Gas Darah, sedangkan kadar TNF- α dengan menggunakan metode ELISA.

Rasio PaO₂ / FiO₂ pada kelompok yang diteliti menunjukkan penurunan yang tidak bermakna ($p \geq 0,05$) dari $421,06 \pm 49,97$ menjadi $385,43 \pm 48,23$.

Sedangkan pada kelompok kontrol juga mengalami penurunan yang tidak bermakna ($p \geq 0,05$) dari $410,62 \pm 39,26$ menjadi $408,25 \pm 25,12$.

Kadar TNF- α plasma pada kelompok yang diteliti menunjukkan peningkatan yang bermakna ($p \leq 0,05$) dari $114,66 \pm 64,72$ menjadi $158,60 \pm 95,09$. Sedangkan pada kelompok kontrol mengalami penurunan yang bermakna ($p \leq 0,05$) dari $207,60 \pm 119,34$ menjadi $142,44 \pm 93,22$.



SUMMARY

A lot of research is done on Ventilator Induced Lung Injury (VILI). In vivo evaluation to human being is limited to the condition of the lungs which has undergone prior damage.

The indicator of the occurrence of VILI examined is a shunting phenomena which is shown by the change of the PaO₂ / FiO₂ ratio and the existence of biotrauma shown by the increase of TNF- α plasma concentration.

Analitic observational study is done to 16 patients with healthy lungs condition needing mechanical ventilation therapy in which the indication is the loss of consciousness due to isolated severe head trauma. As a comparison observation is done to 16 patients with healthy lungs and isolated head trauma with better degree of consciousness not needing mechanical ventilation therapy.

Measurement of PaO₂ / FiO₂ ratio and TNF- α concentration is performed at 0 hour and 24 hour after the patients obtaining mechanical ventilation therapy based on standardized medical treatment. Sampling collection in the control group is done at 0 hour and 24 hour during patients' observation period with spontaneous breathing (without mechanical ventilation).

Measurement of PaO₂ / FiO₂ ratio is performed by Blood Gas Analysis technique, while plasma TNF- α concentration by ELISA method.

PaO₂ / FiO₂ ratio in the observe group shows insignificant decrease ($p \geq 0,05$) from $421,06 \pm 49,97$ to $385,43 \pm 48,23$. While the control group also shows insignificant decrease ($p \geq 0,05$) from $410,62 \pm 39,26$ to $408,25 \pm 25,12$.

Plasma TNF- α concentration in the observe group shows significant increase ($p \leq 0,05$) from $114,66 \pm 64,72$ to $158,60 \pm 95,09$. While controlled group shows signifcaant decrease ($p \leq 0,05$) from $207,60 \pm 119,34$ to $142,44 \pm 93,22$.



ABSTRACT

The usage of mechanical ventilation therapy has been applied in the critical care field for quite a long time. Despite of its benefits, potential complication known as Ventilator Induced Lung Injury (VILI) may occur.

This study is based on two points of view: the change in $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ ratio which reflects the occurrence of volutrauma and / or atelectrauma and the increase of plasma TNF- α concentration which reflects the occurrence of biotrauma.

Observation performed to two groups i.e the group with mechanical ventilation therapy and the group with spontaneous breathing without mechanical ventilation as a comparison. Sampling is done twice for both groups, at 0 hour and 24 hours later, changes are recorded and statistical analysis are carried out upon them.

The results are non significant decrease of $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ ratio in both groups and significant increase of plasma TNF- α concentration in group with mechanical ventilation, while the control group shows the opposite.

Keywords: mechanical ventilation, VILI, volutrauma, atelectrauma, biotrauma, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, TNF- α

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Dalam	i
Prasyarat Gelar	ii
Persetujuan	iii
Penetapan Panitia	iv
Ucapan Terima Kasih	v
Ringkasan	viii
Summary	x
Abstract	xii
Daftar Isi	xiii
Daftar Tabel	xv
Daftar Gambar	xvi
Daftar Lampiran	xviii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.1.1. Ventilasi Mekanik	1
1.1.2. <i>Ventilator Induced Lung Injury</i>	1
1.1.3. Mekanisme <i>Ventilator Induced Lung Injury</i>	2
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1. Proses Respirasi	7
2.2. Oxygen Cascade	9
2.3. Ventilasi Mekanik	10
2.4. <i>Ventilator Induced Lung Injury</i>	14
2.4.1. <i>Barotrauma</i>	15

2.4.2. <i>Volutrauma</i>	16
2.4.3. <i>Atelectrauma</i>	17
2.4.4. <i>Biotrauma</i>	18
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	24
3.1. Kerangka Konseptual	24
3.2. Hipotesis	26
BAB 4 METODE PENELITIAN	27
4.1. Jenis Penelitian	27
4.2. Tempat Penelitian	28
4.3. Rancangan Penelitian	28
4.4. Populasi dan Teknik Sampling	29
4.5. Variabel Penelitian	30
4.6. Definisi Operasional	31
4.7. Kerangka Operasional	32
4.8. Analisis Statistik	32
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	33
BAB 6 PEMBAHASAN	43
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	50
7.1. Kesimpulan	50
7.2. Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	55

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kriteria ALI dan ARDS	9
Tabel 5.1. Karakteristik subyek penelitian	33
Tabel 5.2. Perbandingan rasio PaO ₂ / FiO ₂ dan kadar TNF- α pada jam ke-0 dan ke-24 pada kelompok ventilator	36
Tabel 5.3. Perbandingan rasio PaO ₂ / FiO ₂ dan kadar TNF- α pada jam ke-0 dan ke-24 pada kelompok kontrol	38
Tabel 5.4. Perbandingan ratio PaO ₂ /FiO ₂ dan TNF- α pada pengukuran jam ke-0 antara kelompok ventilator dan kelompok kontrol	40
Tabel 5.5. Perbandingan perubahan PaO ₂ /FiO ₂ dan TNF- α antara kelompok ventilator dan kelompok kontrol	41

DAFTAR GAMBAR

	Halaman	
Gambar 2.1.	Potongan melintang alveoli dan pembuluh darah yang mensuplai	8
Gambar 2.2.	Potongan melintang membran respirasi.....	9
Gambar 2.3.	Edema paru.....	16
Gambar 2.4.	Derajat <i>shunting</i> terhadap PaO ₂	17
Gambar 2.5.	Atelectrauma.....	18
Gambar 2.6.	Proses <i>migration</i> , <i>priming</i> , dan <i>stimulation</i>	21
Gambar 2.7.	<i>Multipel System Organ Failure</i>	22
Gambar 5.1.	Rerata umur subyek penelitian	34
Gambar 5.2.	Proporsi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin pada kelompok ventilator	34
Gambar 5.3.	Proporsi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin pada kelompok kontrol	35
Gambar 5.4.	Rerata ratio PaO ₂ /FiO ₂ jam ke-0 dan jam ke-24 pada kelompok ventilator	36
Gambar 5.5.	Rerata TNF- α jam ke-0 dan jam ke-24 pada kelompok ventilator	37
Gambar 5.6.	Rerata ratio PaO ₂ /FiO ₂ jam ke-0 dan jam ke-24 pada kelompok kontrol	38
Gambar 5.7.	Rerata TNF- α jam ke-0 dan jam ke-24 pada kelompok ventilator	39

Gambar 5.8.	Perbandingan ratio PaO ₂ /FiO ₂ dan TNF- α pada pengukuran jam ke-0 antara kelompok ventilator dan kelompok kontrol	40
Gambar 5.9.	Perbandingan perubahan PaO ₂ /FiO ₂ dan TNF- α antara kelompok ventilator dan kelompok kontrol	41

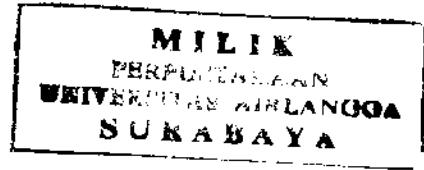


DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Keterangan Kelaikan Etik (<i>Ethical Clearance</i>)	55
Hasil Analitik Statistik	56
Prosedur Pengambilan Sampel Darah	65
Lembar Pengumpul Data	67
Surat Persetujuan Ikut Penelitian	68
Surat Persetujuan Tindakan.....	69
Informasi Keikutsertaan Penelitian	70
Master Tabel Penelitian	71
Tabel Kadar TNF- α dan Waktu Tiba di Rumah Sakit	73
Kurva Standar <i>Optical Density</i> – TNF- α	74

BAB I

PENDAHULUAN



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

1.1.1. Ventilasi Mekanik

Ventilasi mekanik mempunyai sejarah panjang dalam dunia kedokteran sebagai terapi suportif bagi pasien-pasien yang membutuhkan bantuan nafas. Sejarah mencatat bahwa prinsip-prinsip dasar pemberian nafas buatan - yang menjadi esensi ventilasi mekanik - telah dikenal sejak 800 tahun sebelum masehi. Sedangkan aplikasi secara masal dimulai pada tahun 1952 di Copenhagen saat terjadi epidemi polio di Skandinavia, dimana 315 pasien membutuhkan ventilasi mekanik untuk mengatasi kelumpuhan otot nafas. (Kotur, 2004).

Ventilasi mekanik merupakan metode yang tak tergantikan untuk mencapai pertukaran gas di alveoli secara optimal dan cara untuk mengistirahatkan kerja otot-otot pernafasan pada berbagai stadium penyakit. Pertukaran gas yang baik ditandai dengan kadar O₂ arterial (PaO₂) dan kadar CO₂ arterial (PCO₂) yang normal. (Slutsky, 1998)

1.1.2. *Ventilator Induced Lung Injury*

Disamping manfaat yang ingin diambil, para klinisi menyadari bahwa terdapat potensi terjadinya komplikasi akibat pemakaian ventilasi mekanik tersebut. Ventilasi mekanik mampu memicu timbulnya eksaserbasi atau justru memulai timbulnya proses kerusakan paru dan

inflamasi. Komplikasi ventilasi mekanik ini disebut *ventilator-induced lung injury* (VILI), namun mekanisme terjadinya VILI sampai saat ini masih diperdebatkan. (Bezzant, 1994; Dreyfuss D, 1998; Dreyfuss, 2004; Parker, 1993).

Pada awalnya VILI dianggap serupa dengan *barotrauma* yang dapat dikenali secara klinis. *Barotrauma* ini berupa terjadinya kebocoran udara intraalveoli menjadi ekstraalveoli oleh karena kerusakan dinding alveoli. Bentuk *barotrauma* yang paling parah dan mengancam jiwa adalah pneumothorax. Pada masa berikutnya baru diketahui bahwa VILI lebih dari sekedar *barotrauma*, masih banyak hal yang dapat terjadi selama pemberian ventilasi mekanik. (Dreyfuss D, 1998)

Hal lain yang mungkin terjadi selama pemberian ventilasi mekanik adalah perubahan keseimbangan cairan dalam paru dan peningkatan permeabilitas endotel dan epitel paru. (Dreyfuss D, 1998).

Riset pada berbagai spesies hewan menunjukkan bahwa ventilasi mekanik mampu menyebabkan kerusakan paru yang baik secara histologis maupun fungsional menyerupai *acute lung injury* (ALI) atau dalam bentuk yang lebih parah adalah *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). (Bezant et al, 1994; Parker et al, 1993).

1.1.3. Mekanisme Ventilator Induced Lung Injury

Pada ventilasi mekanik, fungsi paru digantikan oleh mesin dan hal ini membawa implikasi bahwa fungsi adaptasi paru normal ditiadakan. Banyak teori diajukan untuk menjelaskan mekanisme terjadinya VILI

pasca penggunaan terapi ventilasi mekanik, misalnya: *tidal volume* yang terlalu tinggi (Webb H, 1974), tekanan inspirasi dan ekspirasi yang terlalu tinggi (Tsuno, 1990), durasi penggunaan ventilasi mekanik yang terlalu lama (Simonson, 1997), dan tekanan parsial oksigen yang terlalu tinggi (Gould VE, 1972).

Mekanisme cedera paru meliputi kerusakan struktural oleh karena *overdistention* paru dan juga oleh karena *shear force* yang ditimbulkan oleh gerakan membuka dan munguncup alveoli yang berulang-ulang. Ventilasi mekanik juga mampu menyebabkan penurunan fungsi surfaktan yang menyebabkan kecenderungan alveoli untuk menjadi kolaps. Hal ini akan menyebabkan gangguan pertukaran gas. (Bezant TB et al, 1994; Parker et al, 1993). Salah satu indikator pertukaran gas di alveoli adalah rasio tekanan parsial oksigen dalam arteri (PaO_2) dengan fraksi oksigen inspirasi (FiO_2).

Ventilasi mekanik mempunyai pengaruh terhadap kadar sel-sel radang dan mediator. Pada kondisi paru yang mengalami *overdistention* karena ventilasi mekanik, akan terjadi kontak antara sel-sel polimorfonuklear dengan membrana basalis, hal ini akan menyebabkan aktivasi lekosit. Peristiwa selanjutnya adalah terlepasnya mediator kimiawi dari sel lekosit (Dreyfuss et al, 1998).

Pada hewan coba kelinci, ventilasi mekanik terbukti mampu meningkatkan akumulasi netrofil dan kadar mediator pro inflamasi. (Sugiura et al, 1994). Pada hewan coba tikus yang mendapatkan ventilasi

mekanik dengan volume akhir ekspirasi yang rendah mengalami peningkatan kadar sitokin TNF- α dan IL-1 β . Gabungan dari volume inspirasi yang besar (tidal volume tinggi) dan volume akhir ekspirasi yang rendah akan menyebabkan peningkatan konsentrasi sitokin pada cairan

Dari sudut pandang anatomis dan fisiologis, paru merupakan organ distal yang unik, oleh karena menerima seluruh *cardiac output* dan merupakan reservoir netrofil yang besar. Cedera pada lapisan pembatas antara alveoli dan kapiler paru akan menyebabkan pelepasan mediator dari alveoli menuju sirkulasi sistemik. (Tutor JD et al, 1994; Debs RJ et al, 1998).

Pada penelitian terdahulu, ventilasi mekanik terbukti mempunyai potensi untuk menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada paru yang sebelumnya telah mengalami kerusakan, misalnya: ALI atau ARDS. Kerusakan dapat terjadi secara lokal di paru yang ditandai dengan gangguan pertukaran gas, maupun secara sistemik yang ditandai dengan pelepasan mediator ke peredaran darah yang berujung pada terjadinya *multiple organ failure* (MOF). (Suter PM et al, 1998).

Sampai saat ini belum terdapat bukti tentang pengaruh ventilasi mekanik pada paru sehat. Seperti kita ketahui bahwa ventilasi mekanik tidak hanya digunakan untuk pasien-pasien yang berada pada kondisi kritis, namun juga untuk proses anestesi pada pasien yang memerlukan pembedahan dan pada pasien dengan indikasi selain kerusakan paru,

misalnya pasien dengan penurunan kesadaran. Oleh karena itu diperlukan penelitian tentang pengaruh ventilasi mekanik pada pasien dengan kondisi paru yang belum pernah mengalami kerusakan sebelumnya.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah ventilasi mekanik menurunkan rasio PaO_2 dengan FiO_2 ?
2. Apakah ventilasi mekanik meningkatkan kadar $\text{TNF-}\alpha$ plasma?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mempelajari efek samping ventilasi mekanik

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan bahwa ventilasi mekanik menurunkan rasio PaO_2 dengan FiO_2
2. Membuktikan bahwa ventilasi mekanik meningkatkan kadar $\text{TNF-}\alpha$ plasma.

1.4. Manfaat Penelitian

Terhadap pengembangan ilmu:
Penelitian ini memberikan gambaran tentang proses biokimiawi yang terjadi selama perawatan dengan mesin ventilator dengan kemajuan ilmu sebagai latar belakang pengembangan pelayanan kesehatan

Terhadap pelayanan kesehatan:

Meningkatkan mutu perawatan khususnya pada pasien gawat darurat

Terhadap penderita:

Memberikan pedoman memberikan ventilasi mekanik dengan tepat yang menjamin suatu tindakan pelayanan yang aman terhadap penderita.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Proses respirasi

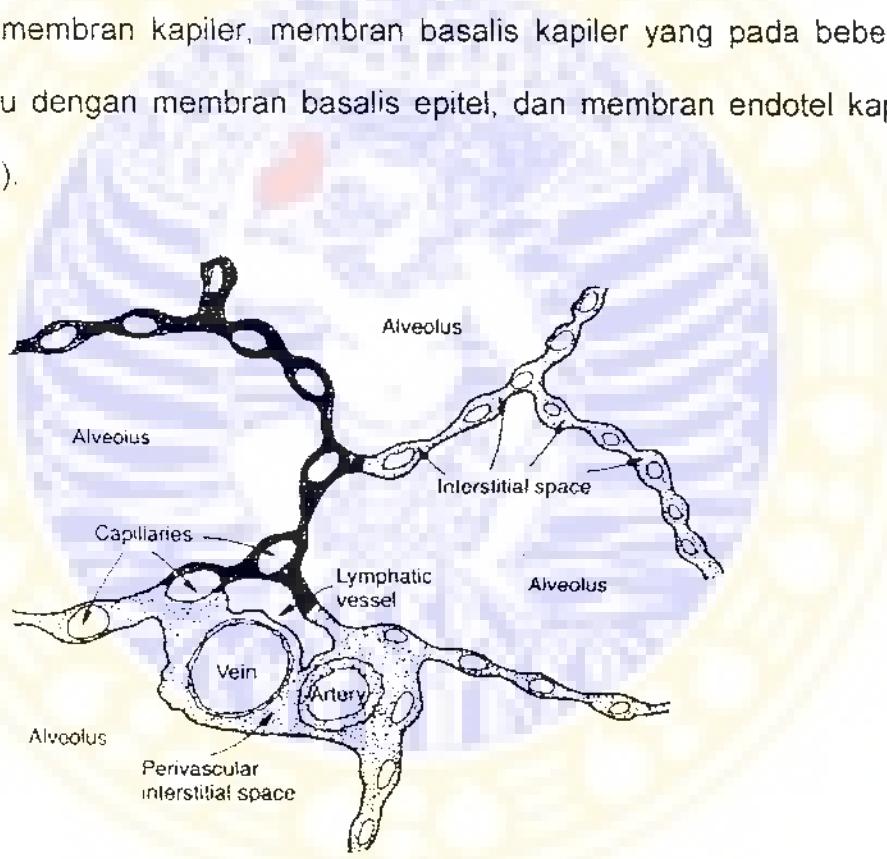
Respirasi adalah pertukaran gas antara organisme hidup dan lingkungannya. Pertukaran gas pada manusia merupakan proses kompleks yang melibatkan sistem pulmosirkulatori, dimana gas oksigen (O_2) akan disebarluaskan ke jaringan, sedangkan gas karbondioksida (CO_2) mengalami proses yang sebaliknya. (Walter HE, 1939).

Pertukaran gas antara darah dan udara yang berasal dari luar meliputi empat tahapan, yaitu: *ventilation*, *mixing*, *diffusion*, dan *alveolar perfusion-capillary circulation*. (Comroe JG, 1962).

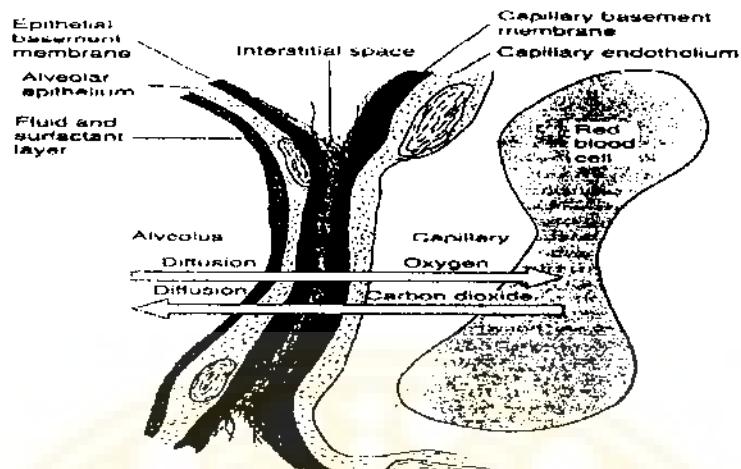
Ventilation adalah masuknya udara dari luar ke dalam paru dan menyebar di dalam paru. Masuknya udara kedalam paru diakibatkan oleh adanya perbedaan tekanan antara luar dan dalam rongga dada. Pada kondisi nafas spontan, tekanan intratorakal adalah selalu dalam kondisi tekanan negatif. Tekanan intrapleura bervariasi antara -5 cm H₂O pada saat ekspirasi sampai dengan -8 cm H₂O pada saat inspirasi. Sedangkan tekanan intraalveoli bervariasi antara +1 cm H₂O pada ekspirasi sampai dengan -1 cm H₂O pada saat inspirasi (Hess DR, Kacmareck RM, 2002). Mekanisme ini berbeda bila seseorang mendapatkan ventilasi yang diberikan secara mekanik, dimana perbedaan ini akan dijelaskan kemudian. *Mixing* adalah distribusi secara udara secara merata di dalam alveoli. *Diffusion* adalah proses melintasnya gas

melewati membran alveolar-kapiler. *Alveolar perfusion-cappillary circulation* adalah ambilan gas oleh sirkulasi pulmonal secara adekuat. (Comroe JG, 1962).

Oksigen yang berada di dalam alveoli harus melewati membran respirasi atau membran alveolar-kapiler sebelum mencapai sirkulasi pulmonal. Terdapat enam lapisan pada membran respirasi yaitu: lapisan cairan yang melapisi alveoli dan berisi surfaktan yang berfungsi menurunkan tegangan permukaan cairan alveolus, epitel alveolus yang yang terdiri dari sel epitel yang sangat tipis, membran basalis epitel, ruang interstital yang sangat tipis di antara epitel alveolus dan membran kapiler, membran basalis kapiler yang pada beberapa tempat bersatu dengan membran basalis epitel, dan membran endotel kapiler. (Guyton, 2000).



Gambar 2.1 Potongan melintang dinding alveolus dan pembuluh darah yang mensuplainya (dikutip dari Textbook of Medical Physiology, Guyton 2000)



Gambar 2.2 Potongan melintang dari ultrastruktur membran respirasi (dikutip dari Textbook of Medical Physiology, Guyton 2000)

2.2. Oxygen Cascade

Organisme uniseluler mempunyai mekanisme difusi oksigen yang sederhana. Oksigen mencapai mitokondria dengan jalur difusi yang realtif pendek dan reduksi tekanan gas secara sederhana pula. Sedangkan pada organisme multiseluler seperti manusia, rantai difusi oksigen menjadi panjang (*oxygen cascade*), dan reduksi tekanan gas dibagi melalui serangkaian tahapan, hingga akhirnya mencapai organel intraseluler (mitokondria) pada tekanan gas yang masih memungkinkan metabolisme berlangsung secara aerobik.

Tahapan oxygen cascade manusia dan faktor yang mempengaruhinya adalah sebagai berikut:

Table 1 Factors affecting oxygenation in the oxygen cascade

Level of the cascade	Factors having an effect
Inspired oxygen fraction (FiO_2)	Atmospheric pressure Oxygen concentration in the air
Alveolar gas (PAO_2)	Rate of oxygen consumption Rate of alveolar ventilation
Atrial blood (PaO_2)	Ventilation: perfusion match
Cellular oxygenation	Cardiac output Hb concentration Effectiveness of HbO ₂ uptake and release

FiO_2 adalah konsentrasi oksigen pada udara inhalasi. Angkanya bervariasi mulai 21% pada udara bebas sampai dengan 100% dengan suplementasi oksigen.

PAO_2 adalah tekanan parsial oksigen di alveoli paru

PaO_2 adalah tekanan parsial oksigen darah arteri

Oksigenasi jaringan sangat bergantung pada penghantaran oksigen melalui *oxygen cascade* dan ekstraksinya. Sangat sulit untuk menentukan berapa angka PaO_2 yang aman untuk menjamin tidak terjadi hipoksia jaringan, karena mekanisme ekstraksi oksigen dipengaruhi oleh banyak hal.

Secara umum, konsentrasi oksigen inspirasi (FiO_2) harus ditingkatkan dengan suplementasi oksigen bila PaO_2 mencapai batas terbawah yang dapat ditolerir yaitu 60 mmHg (8,0 kPa). Sedangkan hipoksia jaringan yang berat dan kematian akan terjadi bila PaO_2 mencapai 30 mmHg (4,0 kPa). (Teik E Oh, 2003)

2.3. Ventilasi Mekanik

Ventilasi mekanik merupakan suatu rangkaian proses yang menggunakan alat yang berfungsi baik secara total maupun parsial untuk menyediakan transport O₂ dan CO₂ antara sumber gas di luar dan rongga alveoli di dalam

paru. Hasil yang ingin dicapai dengan ventilasi mekanik adalah tekanan parsial O₂ (PO₂) dan tekanan parsial CO₂ (PCO₂) di dalam dalam darah arteri yang baik, sementara itu ventilasi mekanik juga membantu pergerakan otot-otot pernafasan. (McIntyre NR, 2000).

Tekanan intra torakal pada saat pemberian ventilasi mekanik berbeda dengan pernafasan secara spontan. Pemberian ventilasi secara mekanik yang menggunakan prinsip ventilasi bertekanan positif, menyebabkan tekanan intratorakal rata-rata selalu berada pada kondisi positif. Tekanan intratorakal meningkat pada saat inspirasi dan menurun pada saat ekspirasi (Hess DR, Kacmareck RM, 2002).

Menurut studi yang dilakukan pada 1638 pasien di delapan negara menunjukkan bahwa indikasi untuk melakukan ventilasi mekanik adalah: gagal nafas akut (66%), kondisi koma / kesadaran menurun (15%), eksaserbasi akut penyakit paru obstruktif menahun (15%), dan gangguan neuromuskuler (5%). (Esteban et al, 2000). Hal ini berarti terdapat sekitar 20% penderita yang mendapatkan terapi ventilasi mekanik atas indikasi non paru, dengan kata lain paru normal.

Bentuk ventilasi mekanik yang umum digunakan adalah *Controlled Mechanical Ventilation* (CMV). Komponen yang harus diperhatikan adalah *tidal volume, respiration rate, I:E ratio, PEEP dan FiO₂*.



Tidal Volume (V_T)

Dari sudut pandang fisiologis, V_T adalah volume udara yang tiap kali masuk dan keluar paru saat fase inspirasi dan ekspirasi. Bagi orang dewasa normal V_T adalah sebesar 6,0 – 7,5 ml / kg BB (Collins, 1996).

CMV secara tradisional menggunakan V_T sebesar 12 - 15 ml / kg BB, namun dari banyak penelitian didapatkan bahwa volume sebesar itu banyak dikaitkan dengan kondisi peregangan berlebih (*overdistention*) yang merupakan pencetus VILI, terutama pada paru yang telah mengalami kerusakan sebelumnya. Sejarah penggunaan volume sebesar ini karena dijumpai kondisi atelektasis dan fenomena *shunting* intrapulmoner bila digunakan V_T fisiologis. (Teik E Oh, 2003). Pada kebanyakan pasien, V_T yang dapat ditoleransi adalah sebesar 10 – 12 ml / kg BB. Harus dipertimbangkan untuk menggunakan V_T yang lebih rendah pada beberapa kondisi seperti obstruksi jalan nafas yang berat karena adanya resiko *air trapping*, pasien dengan kondisi satu paru, pasien dengan cedera paru dimana diperlukan tekanan yang sangat besar untuk mengantarkan V_T ke dalam paru. Monitoring ketat sangat diperlukan, baik dari segi klinis, maupun konfirmasi laboratoris berupa analisa gas darah untuk mendapatkan setting yang tepat. (Stock, Perel, 1992).

Respiration Rate / frekuensi (f)

Kombinasi yang tepat dari VT dan f akan menghasilkan minute ventilation. Frekuensi yang umum digunakan pada pasien dewasa adalah 10 – 20 x / min. (Teik E Oh, 2003)

Inspiratory Time, Expiratory Time (I : E ratio)

I : E ratio yang umum digunakan adalah 1 : 2 atau lebih kecil untuk menjamin waktu yang cukup untuk fase ekspirasi pasif. (Teik E Oh, 2003). Ratio yang lebih rendah akan menyediakan waktu lebih panjang untuk fase ekspirasi. Ratio yang terlalu tinggi ($> 1 : 1$), akan menyebabkan fenomena air trapping. Secara umum I:E ratio lebih besar dari 1 : 1 lebih banyak dihindari, kecuali pada beberapa kondisi yang memang memerlukan *Inverse Ratio Ventilation*. (Stock, Perel, 1992).

Positive End Expiratory Pressure (PEEP)

PEEP adalah peningkatan tekanan pada akhir fase ekspirasi. Peran PEEP adalah membuka alveoli paru yang kolaps, meningkatkan *Functional Residual Capacity* (FRC), dan mengurangi *shunting* intrapulmoner serta memperbaiki oksigenasi dengan menggeser cairan dari alveoli menuju ruang interstitial. PEEP yang umum digunakan adalah 5 – 15 cm H₂O, dan dapat ditingkatkan sampai dengan 25 cm H₂O pada pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Teik E Oh, 2003).

Fraksi Oksigen Inspirasi (FiO₂)

Saturasi oksigen yang baik tercapai dengan kombinasi yang tepat antara minute ventilation, PEEP, dan FiO₂. Pemberian oksigen suplemen sangat diperlukan untuk mengatasi kondisi hipoksia, namun ada beberapa hal yang patut

dipertimbangkan terutama terkait dengan toksitas oksigen. FiO₂ yang dianjurkan adalah dibawah 60 %. (Teik E Oh, 2003).

Mekanisme toksitas oksigen masih belum jelas, namun banyak dikaitkan dengan *reactive oxygen species* (ROS). Manifestasi klinis meliputi: penurunan compliance paru secara drastis, edema intraalveoli, dan fibrosis paru. Secara klinis ditandai dengan gejala – gejala seperti dispnea, nyeri substernal, gangguan pertukaran gas, dan konfirmasi pada foto paru. Gejala seperti tidak dijumpai pada penggunaan FiO₂ < 50 %, atau penggunaan 100% dalam jangka waktu pendek dibawah 24 jam. (Teik E Oh, 2003).

2.4. Ventilator Induced Lung Injury

Ventilator induced lung injury (VILI) adalah cedera paru akut yang secara langsung diakibatkan oleh penggunaan ventilasi mekanik. Sampai saat ini penelitian tentang VILI lebih banyak dilakukan pada hewan coba. VILI mempunyai penampilan yang baik secara morfologis, fisiologis, dan radiologis menyerupai *acute lung injury* (ALI) atau dalam bentuk yang lebih parah yaitu *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). (American Thoracic Society, 1999).

Tabel 2.1 Kriteria ALI dan ARDS menurut North American-European Concensus (NAECC) on ARDS tahun 1994.

Onset	Acute and persistent
Oxygenation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • $\text{PaCO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ for ALI • $\text{PaCO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ for ARDS
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • PAOP ≥ 18 mm Hg • Clinical evidence of left atrial hypertension
Radiographic criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral opacities consistent with pulmonary oedema

Keterangan: PaO₂: tekanan parsial O₂ dalam arteri, FiO₂: fraksi O₂ inspirasi, PAOP: *pulmonary arteri occlusion pressure*

Terdapat empat penggolongan besar tentang jenis-jenis VILI yaitu: *barotrauma, volutrauma, atelectrauma, dan biotrauma.* (Slutsky, 1999).

2.4.1. Barotrauma

Konsep bahwa tekanan yang tinggi pada jalan nafas selama penggunaan ventilasi bertekanan positif mampu menyebabkan kebocoran alveoli telah diketahui dan diteliti selama lebih dari 50 tahun. Udara yang memasuki ruang interstitial dapat menyebar ke rongga mediastinum dan menyebabkan manifestasi yang dikenal sebagai *barotrauma*. Jenis VILI seperti ini mampu menimbulkan gejala yang dramatis yang meliputi: *pneumomediastinum, subcutaneus emphysema, pneumothorax, pneumopericardium, pulmonary interstitial emphysema, dan systemic air embolism.* (Mackin, 1939).

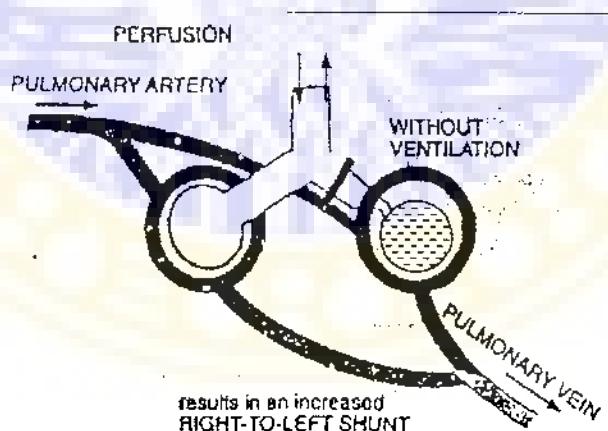
Faktor yang paling berperan dalam *barotrauma* adalah faktor tekanan. Walaupun secara spesifik tekanan mana yang berperan juga masih diperdebatkan, apakah tekanan puncak (*peak pressure*), tekanan rerata (*mean pressure*), atau *positive end expiratory pressure* (PEEP). Dari penelitian didapatkan bahwa faktor tekanan bukan merupakan faktor tunggal yang berdiri sendiri. Seorang peniup alat musik tiup dapat mencapai tekanan hingga 150 cm H₂O sebanyak ratusan kali dalam sehari, namun tidak mengalami *barotrauma*. Aspek yang harus diperhatikan selain faktor tekanan adalah derajat peregangan paru pada tiap bagiannya. (Slutsky, 1999).

2.4.2. Volutrauma

Peregangan alveoli pada waktu inspirasi dapat mencetuskan beberapa hal yaitu: kerusakan alveolar yang merata, edema paru, peningkatan filtrasi cairan, permeabilitas epitel, permeabilitas mikrovaskuler. Dreyfuss menggunakan istilah *volutrauma* untuk menjelaskan fenomena di atas. (Dreyfuss et al, 1988).

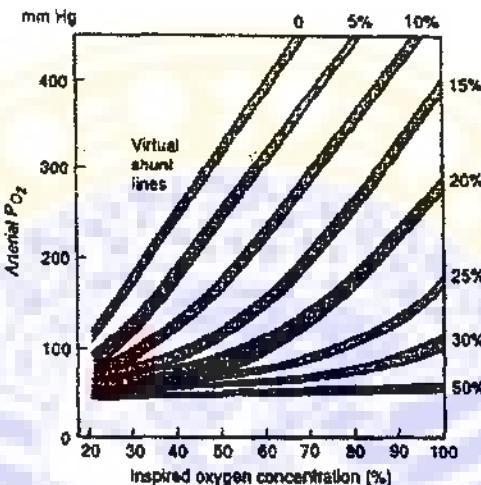
Parker dkk melakukan percobaan dengan ventilasi pada paru-paru anjing dan mendapatkan bahwa peak airway pressure $> 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ selama 20 menit menyebabkan peningkatan filtrasi pembuluh darah. Sedangkan Dreyfuss dkk dalam penelitiannya justru mendapatkan bahwa faktor volume adalah yang paling berperan, dan bukan tekanan. (Slutsky, 1999)

Edema paru yang terjadi akibat *volutrauma* mengakibatkan fenomena *shunting*. Dalam bidang fisiologi pernafasan *shunting* berarti darah vena yang berasal dari jantung kanan dan telah mengalami desaturasi oksigen masuk kembali ke jantung kiri tanpa mengalami resaturasi oksigen di dalam paru. (Morgan, 1996).



Gambar 2.3 Edema paru menyebabkan peristiwa *shunting* (dikutip dari Breathing and Mechanical Support, 1997)

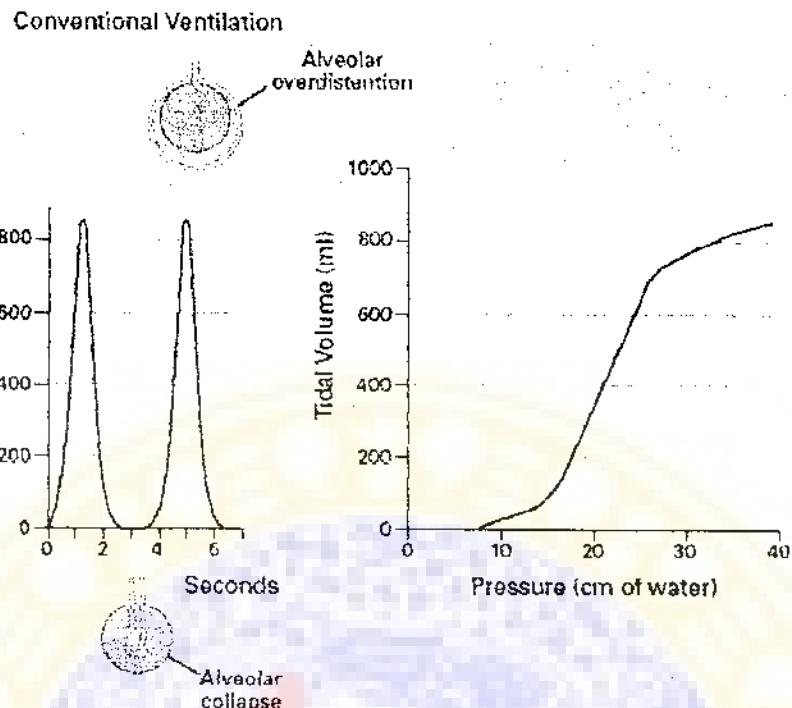
Peristiwa *shunting* akan menyebabkan gangguan oksigenasi di dalam paru, dan akan mengubah ratio tekanan parsial O₂ di dalam arteri (PaO₂) dengan fraksi O₂ inspirasi (FiO₂). Makin tinggi derajat *shunting*, makin rendah pula PaO₂, sehingga ratio PaO₂ / FiO₂ akan makin rendah.



Gambar 2.4 Efek dari berbagai derajat shunting terhadap PaO₂. (dikutip dari Morgan, Clinical Anesthesiology, 1996).

2.4.3. Atelectrauma

Ventilasi mekanik dapat menyebabkan cedera yang disebabkan oleh gerakan membuka dan menguncup yang berulang-ulang dari unit paru (alveoli). Cedera ini disebut sebagai *atelectrauma*. Ventilasi mekanik dapat menyebabkan gangguan produksi surfaktan, dan hal ini menyebabkan tegangan permukaan alveoli meningkat. Pada akhirnya paru cenderung menjadi kolaps dan terjadi gangguan pertukaran gas. (Robertson, 1984).



Gambar 2.5 Gambar kanan menunjukkan tekanan kritis inflection paru; batas bawah adalah 14 cmH₂O dan batas atas 26 cm H₂O. Gambar kiri menunjukkan gerakan membuka dan menguncup yang berulang-ulang menghasilkan tekanan melebihi titik kritis, sehingga dapat terjadi kerusakan alveolar. (Tobin, New England Medical Journal, 2001).

Semua tipe cedera paru yang telah dijelaskan di atas merupakan akibat yang terjadi karena efek mekanik dari ventilasi mekanik.

2.4.4. *Biotrauma*

Pada tahun-tahun terakhir ini telah berkembang penelitian untuk menemukan cedera lain yang berbasis pada mekanisme inflamasi. Cedera ini disebut sebagai *biotrauma*.

Pada pasien-pasien yang mendapatkan terapi ventilasi mekanik atas indikasi kerusakan paru yang telah terjadi sebelumnya, ditemukan peningkatan jumlah sel-sel inflamasi misalnya sel netrofil dan kadar mediator inflamasi yaitu cedera paru pada penggunaan ventilasi mekanik berbasis mekanisme inflamasi.

Sitokin adalah golongan protein / glikoprotein / polipeptida yang larut dan diproduksi oleh sel limfosit dan sel-sel lain, seperti makrofag, eosinofil, sel mast dan sel endotel. Sitokin berfungsi sebagai sinyal interseluler, yang mengatur hampir semua proses biologis penting seperti halnya aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, deferensiasi, proses inflamasi sel, imunitas serta pertahanan jaringan ataupun morfogenesis. Kesemuanya terjadi akibat rangsangan dari luar. Sitokin mempunyai berat molekul rendah sekitar 8 – 40 kD, disamping kadarnya juga sangat rendah. (Abbas AK, 1994).

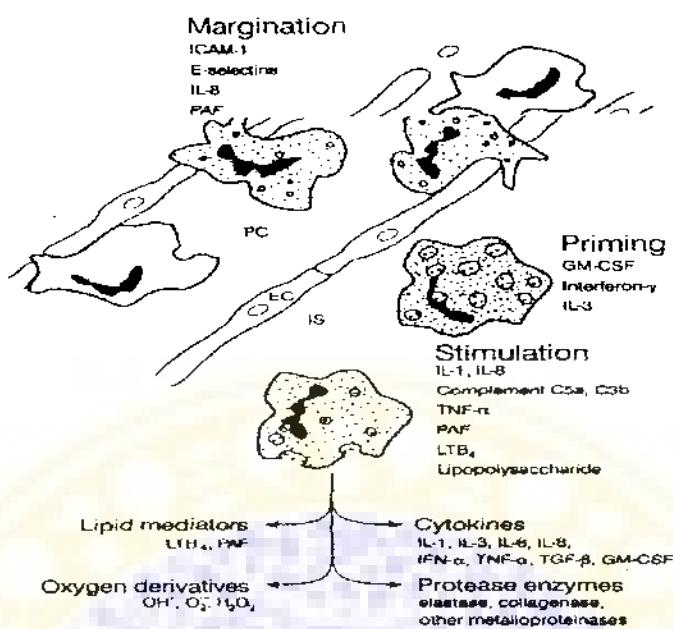
Abbas dkk (1994) membagi fungsi sitokin ke dalam 4 kelompok yaitu:

Fungsi Sitokin	
1	Sebagai mediator imunitas bawaan
2	Mengatur aktivasi, pertumbuhan dan deferensiasi sel limfosit
3	Mengatur " <i>immune mediated inflammation</i> "
4	Merangsang lekosit yang belum matang / immature dalam pertumbuhan dan deferensiasi

Pada dasarnya terdapat empat macam sel yang terlibat pada VILI, baik sebagai sumber sitokin, maupun sebagai sel efektor yang diaktivasi oleh sitokin yaitu: sel lekosit polimorfonuklear, sel endotel, sel makrofag alveoli, dan sel epitel alveoli. (Bing HAN, Mingyao LIU, 2002).

Pada proses ventilasi mekanik dapat terjadi kerusakan lapisan endotel sehingga sel-sel polimorfonuklear dapat menempel pada membrana basalis. Peristiwa ini dapat memicu aktivasi sel polimorfonuklear (PMN) untuk memulai proses inflamasi. (Dreyfus, Saumon, 1998)

Sel-sel PMN yang terlibat kebanyakan berupa sel netrofil. Proses inflamasi yang dipicu oleh netrofil dibagi menjadi 3 tahap yaitu: *margination*, *priming*, dan *stimulation*. Proses *margination* terjadi ketika netrofil menempel pada permukaan kapiler pulmonal dan berlanjut dengan bermigrasi melalui celah antara sel endotel menuju ruangan interstital. Proses *priming* terjadi oleh karena netrofil mengalami stimuli untuk memproduksi bentuk awal dari mediator dan siap untuk dilepaskan. Proses *stimulation* oleh sitokin yang telah ada di luar sel, menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IFN- α , dan TGF- β . (Lumb, 2003)



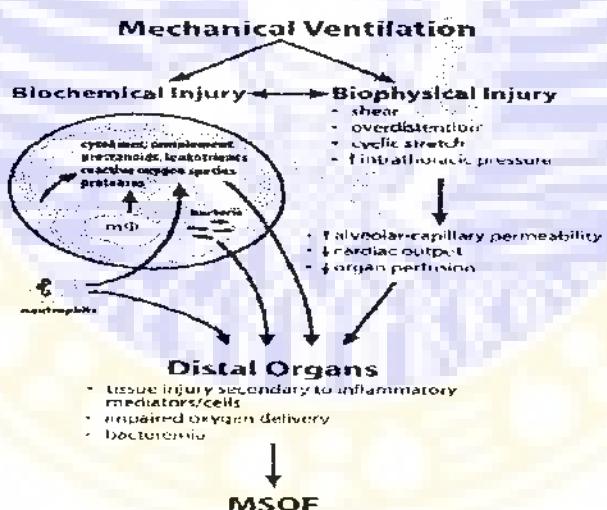
Gambar 2.6 Proses *migration*, *priming*, dan *stimulation* (dikutip dari Nunn's Applied Respiratory Physiology, 2003)

Tremblay dkk melakukan percobaan dengan melakukan beragam metode ventilasi mekanik dan melihat korelasinya dengan ekspresi mediator inflamasi pada paru dan produksi dari mediator yang lain misalnya TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, platelet activator factor (PAF) dan interferon gamma dengan atau tanpa adanya stimulus berupa inflamasi sebelumnya.

Ventilasi mekanik mempunyai pengaruh terhadap kadar sel-sel radang dan mediator. Pada hewan coba kelinci, ventilasi mekanik terbukti mampu meningkatkan akumulasi netrofil dan kadar mediator pro inflamasi. (Sugiura et al, 1994).

Pada hewan coba tikus yang mendapatkan ventilasi mekanik dengan volume akhir ekspirasi yang rendah mengalami peningkatan kadar sitokin TNF- α dan IL-1 β . Gabungan dari volume inspirasi yang besar (tidal volume tinggi) dan volume akhir ekspirasi yang rendah akan menyebabkan peningkatan konsentrasi sitokin pada cairan *broncho-alveolar lavage* (BAL). (Tremblay et al, 1997). Cedera pada lapisan pembatas antara alveoli dan kapiler paru akan menyebabkan pelepasan mediator dari alveoli menuju sirkulasi sistemik. (Tutor JD et al, 1994; Debs RJ et al, 1998).

Pada awalnya suatu proses di jaringan paru dianggap merupakan proses yang bersifat lokal, namun saat ini paru mulai dipandang sebagai organ penting yang dapat menyebabkan terjadinya kondisi sistemik tubuh yang awalnya dipicu oleh proses inflamasi, dan pada akhirnya dapat berkembang menjadi *multiple organ failure* (MOF). (Papadakos, 2002)



Gambar 2.7 Kerusakan paru yang bersifat lokal dapat menyebabkan proses inflamasi sistemik yang berujung pada *multiple system organ failure* (MSOF). (dikutip dari Slutsky, Multipel System Organ Failure, Am J Respir Crit Care Med, 1998).

Mediator inflamasi seperti IL-8 dan MIP-2 dalam banyak studi selalu menunjukkan peningkatan kadar pada berbagai strategi ventilasi mekanik seperti penggunaan *tidal volume* besar dan zero PEEP. Sedangkan TNF- α sejak studinya yang pertama kali oleh Tremblay di tahun 1997, menunjukkan hasil yang tidak konsisten pada berbagai percobaan. (Ricard, 2003)

TNF yang beredar secara sistemik dan dalam jumlah besar dapat mempunyai beberapa efek yaitu: (Abbas AK, 1994)

1. Menurunkan perfusi jaringan dengan mengurangi kontraktilitas jantung.
2. Menurunkan tekanan darah dan perfusi jaringan dengan menurunkan tonus otot polos vaskuler.
3. Menyebabkan thrombosis intravaskuler yang berakibat pada berkurangnya perfusi jaringan
4. Menyebabkan gangguan metabolismik yang berat seperti: penurunan kadar glukosa darah sampai melampaui batas toleransi kehidupan.

Pada percobaan dengan infus berisi TNF kadar tinggi pada hewan coba (lebih dari 10^{-7} M) menyebabkan kegagalan sirkulasi dan tanda-tanda shock. Bila kondisi shock seperti ini juga terjadi pada penderita yang menjalani perawatan ventilasi mekanik, akan memperparah kondisi penderita.

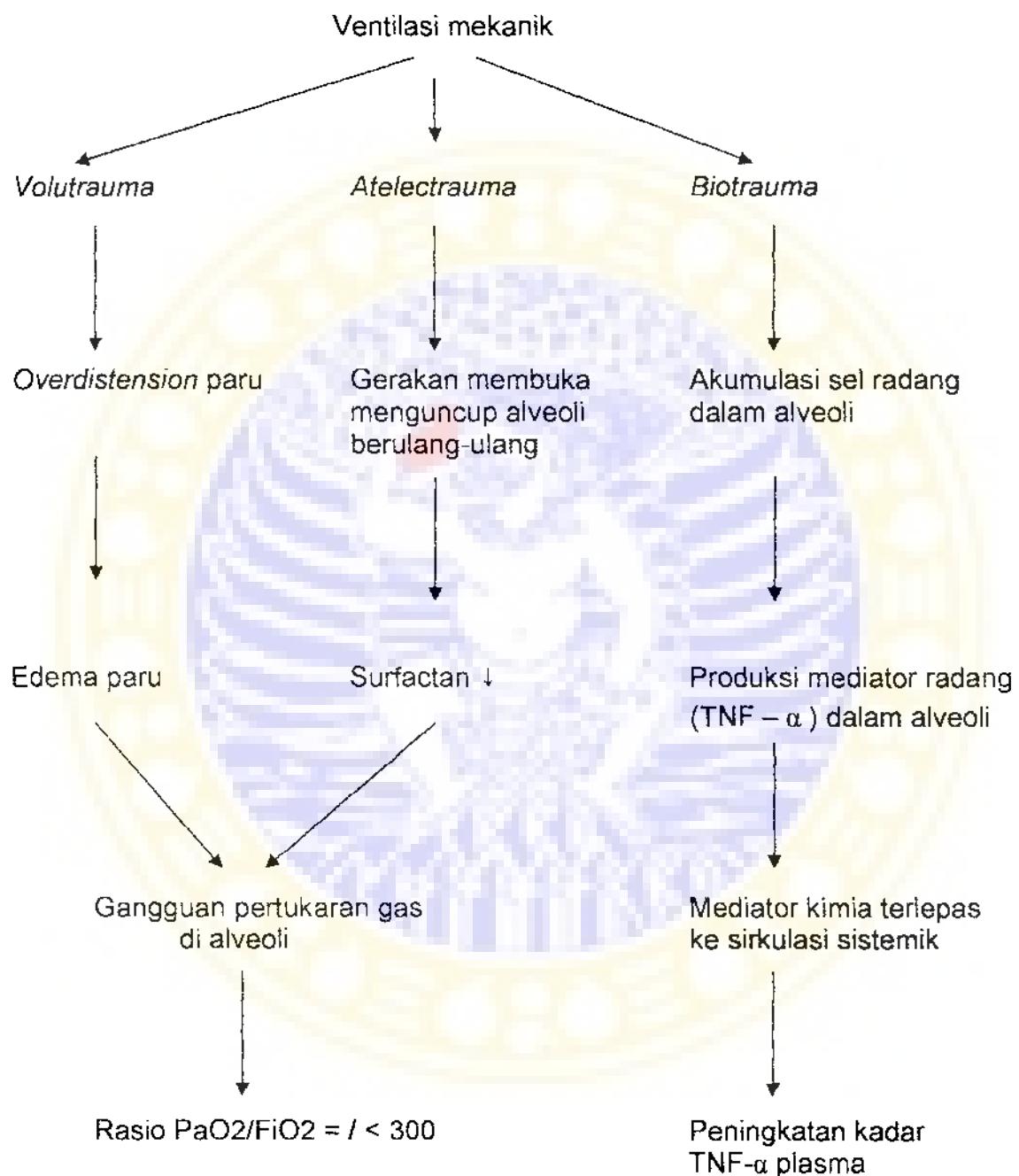


BAB 3
KERANGKA KONSEPTUAL
DAN
HIPOTESIS

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konseptual



Peristiwa volutrauma terjadi pada saat periode inspirasi, dimana ventilator memberikan tekanan positif pada alveoli sehingga dapat terjadi kondisi *overdistension*. Hal ini mengakibatkan peningkatan filtrasi cairan memasuki rongga alveoli dan terjadi oedema paru.

Proses ventilasi dimana tekanan positif diberikan dari luar (mesin ventilator) menyebabkan alveoli membuka dan menguncup. Hal ini dapat mengakibatkan kerusakan lapisan surfaktan yang mempunyai fungsi menjaga tegangan permukaan alveoli.

Kedua hal di atas yaitu oedema paru dan kerusakan lapisan surfaktan menyebabkan gangguan pertukaran gas di dalam alveoli atau yang disebut sebagai kondisi *shunting*. *Shunting* berarti darah vena yang berasal dari jantung kanan yang telah mengalami desaturasi oksigen masuk kembali ke jantung kiri tanpa mengalami proses resaturasi oksigen di dalam paru. Proses ini terjadi oleh karena ada gangguan selama proses pertukaran gas di dalam alveoli. Derajat *shunting* ini dapat diukur dari besarnya ratio antara tekanan parsial oksigen pada darah arteri dengan fraksi gas oksigen yang masuk ke dalam paru.

Pada proses ventilasi mekanik dapat terjadi kerusakan sel endotel sehingga sel-sel polimorfonuklear terutama netrofil melakukan proses marginalisasi dan melepaskan beragam produk teramsuk sitokin pro inflamasi misalnya: TNF α . Peristiwa berikutnya adalah terlepasnya sitokin tersebut ke sirkulasi sistemik , sehingga peningkatan produksi sitokin dapat terdeteksi pula di plasma.

3.2. Hipotesis

1. Ventilasi mekanik menurunkan rasio PaO₂ dengan FiO₂.
2. Ventilasi mekanik meningkatkan kadar TNF- α plasma.





BAB 4

METODE PENELITIAN

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat analitik observasional, dengan pemilihan sampel yaitu penderita yang mendapatkan terapi ventilasi mekanik atas indikasi bukan kelainan paru, dalam penelitian ini indikasi ventilasi mekanik adalah penurunan kesadaran oleh karena trauma kepala, tanpa trauma organ yang lain (*isolated head injury*).

Tingkat kesadaran pada pasien trauma kepala, diukur dengan menggunakan skala yang disebut *Glasgow Coma Scale* (GCS). Pada penderita dengan GCS =/ 8 harus dilakukan tindakan pembebasan jalan nafas (intubasi) yang dilanjutkan dengan pelaksanaan terapi ventilasi mekanik menggunakan ventilator dengan tujuan pengaturan kondisi tekanan intrakranial.

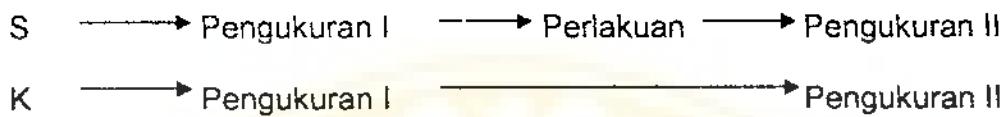
Pemilihan sample sampel dilakukan pada penderita tanpa kelainan paru sebelumnya dengan cara anamnesis secara detail dan pemeriksaan X ray foto thorax.

Sebagai kelompok pembanding diambil sample penderita dengan penurunan tingkat kesadaran akibat *isolated brain injury*, dengan tingkat kesadaran GCS > 8 , yang tidak memerlukan tindakan intubasi dan terapi ventilasi mekanik.

4.2. TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Ruang Observasi Intensif IRD dan ruang perawatan bedah *intermediate care* Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya.

4.3. RANCANGAN PENELITIAN



Keterangan:

S: sampel yaitu pasien yang dirawat di ROI IRD dr. Soetomo dengan menggunakan ventilator

K: kontrol yaitu pasien yang dirawat di bedah A / F dengan nafas spontan

Pengukuran I: pengambilan darah vena untuk pengukuran kadar TNF- α dilakukan pada jam ke-0 (saat penderita pertama kali masuk rumah sakit), darah tersebut dimasukkan dalam tabung vacum berisi heparin, kemudian dipusingkan dengan alat centrifuge, plasma yang terpisah dipindahkan ke dalam eppendorf tube, kemudian dibekukan dalam suhu -20 C. Plasma yang telah dibekukan akan dicairkan kembali saat dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α . Pemeriksaan menggunakan metode ELISA dengan kit Human TNF- α ELISA Anogen EL 10019. Prinsip pemeriksaan merupakan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) yang menggunakan teknik *quintitative sandwich immunoassay*, dimana hasil pencampuran substrat dan enzim akan ditambah dengan larutan asam sulfat yang menyebabkan perubahan warna, perubahan warna inilah yang diukur dengan

spektrofotometri dengan panjang gelombang 450 ± 2 nm. Hasil pemeriksaan ini merupakan angka *optical density* yang akan diektrapolasi dengan grafik standard untuk mendapatkan angka kadar TNF- α dalam pg/ml. Pengambilan darah arteri untuk pengukuran *blood gas analysis* dengan alat Rapidlab 248 Bayer Laboratory.

Perlakuan: ventilasi mekanik dengan mesin ventilator dengan tidal volume 10 ml/kg BB dan frekuensi 16 x/m, selama 24 jam.

Pengukuran II: prinsip pemeriksaan sama dengan pemeriksaan I , namun dilakukan pada jam ke-24 pengamatan.

4.4. Populasi dan Teknik Sampling

4.4.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah penderita trauma kepala tanpa kelainan paru di Ruang Obsevasi Intensif yang mendapatkan terapi ventilasi mekanik, dan sebagai kelompok kontrol adalah penderita trauma kepala yang dirawat di ruang perawatan bedah intermediate tanpa ventilator / bernafas secara spontan.

4.4.2. Sampel penelitian

4.4.2.1. Pemilihan sampel

Kriteria inklusi:

1. Laki-laki dan perempuan
2. Usia pasien 21 – 50 tahun

3. Memerlukan terapi ventilasi mekanik atas indikasi penderita trauma kepala dengan derajat penurunan kesadaran menurut Glasgow Coma Scale =/ $<$ 8

Kriteria eksklusi

1. Dari anamnesis didapatkan riwayat penyakit akut dan kronis paru, vaskuler, saraf, metabolismik, dan ginjal
2. Foto thorax didapatkan kelainan paru

4.4.2.2. Besar sampel (Federer, 1956)

Rumus besar sampel

$$\begin{aligned}(2-1)(r-1) &\geq 15 \\ r &\geq 15 + 1 \\ r &= 16\end{aligned}$$

Jumlah sampel = 16

Jumlah kontrol = 16

4.5. VARIABEL PENELITIAN

Variabel bebas: pemberian terapi ventilasi mekanik

Varibel terikat: rasio Pa O₂ / Fi O₂ dan kadar TNF- α plasma

4.6. DEFINISI OPERASIONAL

- Ventilasi mekanik adalah pemberian nafas buatan dengan mesin ventilator.

- PaO₂ adalah tekanan parsial O₂ dalam darah arteri, didapatkan dari hasil *blood gas analysis*.
- FiO₂ adalah konsentrasi oksigen inspirasi. (dalam bentuk angka desimal)
- Rasio PaO₂/FiO₂ adalah hasil bagi angka PaO₂ dengan angka FiO₂.
- Glasgow Coma Scale adalah kriteria untuk menentukan derajat kesadaran pada penderita trauma kepala, kriteria tersebut adalah:

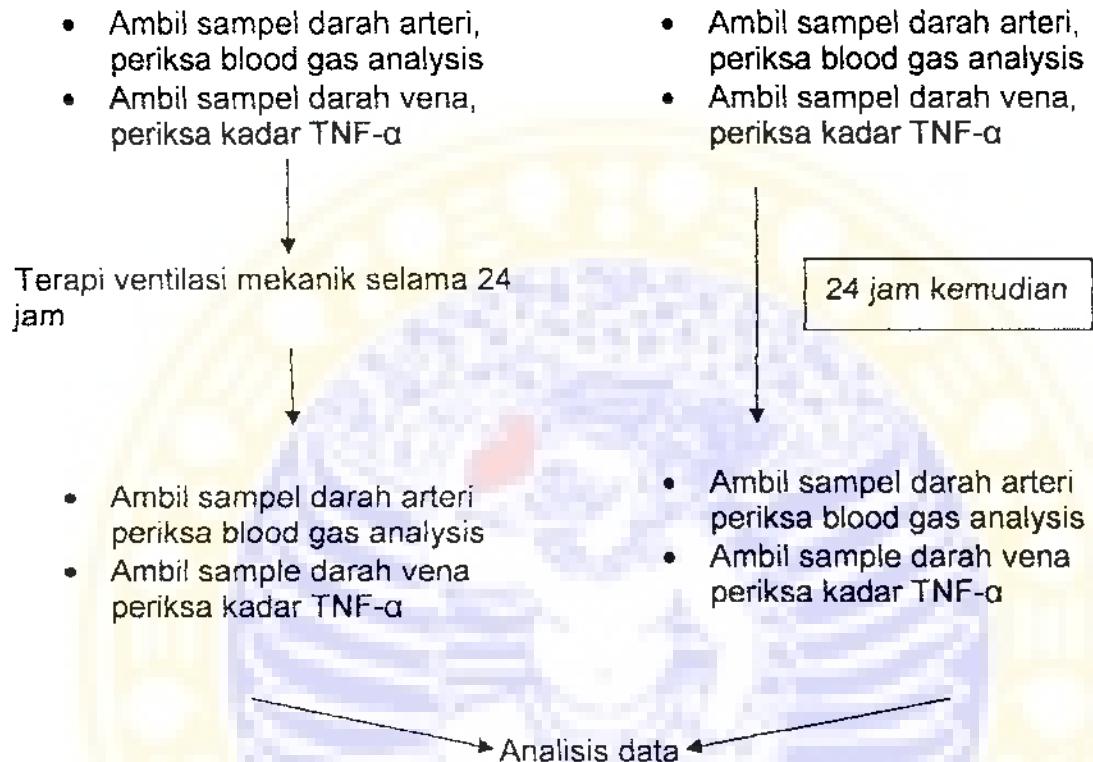
Glasgow Coma Scale (GCS)

KATEGORI	SKOR
Membuka mata	
Spontan	4
Karena rangsangan verbal	3
Karena rangsangan nyeri	2
Tidak pernah	1
Respon verbal terbaik	
Orientasi penuh	5
Disorientasi	4
Kata-kata tak berkait	3
Suara tak bermakna	2
Tidak ada	1
Respon motorik terbaik	
Menurut perintah	6
Melokalisasi nyeri	5
Fleksi (menarik anggota yg dirangsang)	4
Fleksi abnormal (dekortikasi)	3
Ekstensi (deserebrasi)	2
Tidak ada	1

4.7. KERANGKA OPERASIONAL

Penderita trauma kepala dengan GCS = / < 8

Penderita trauma kepala dengan GCS > 8 (sebagai kontrol)

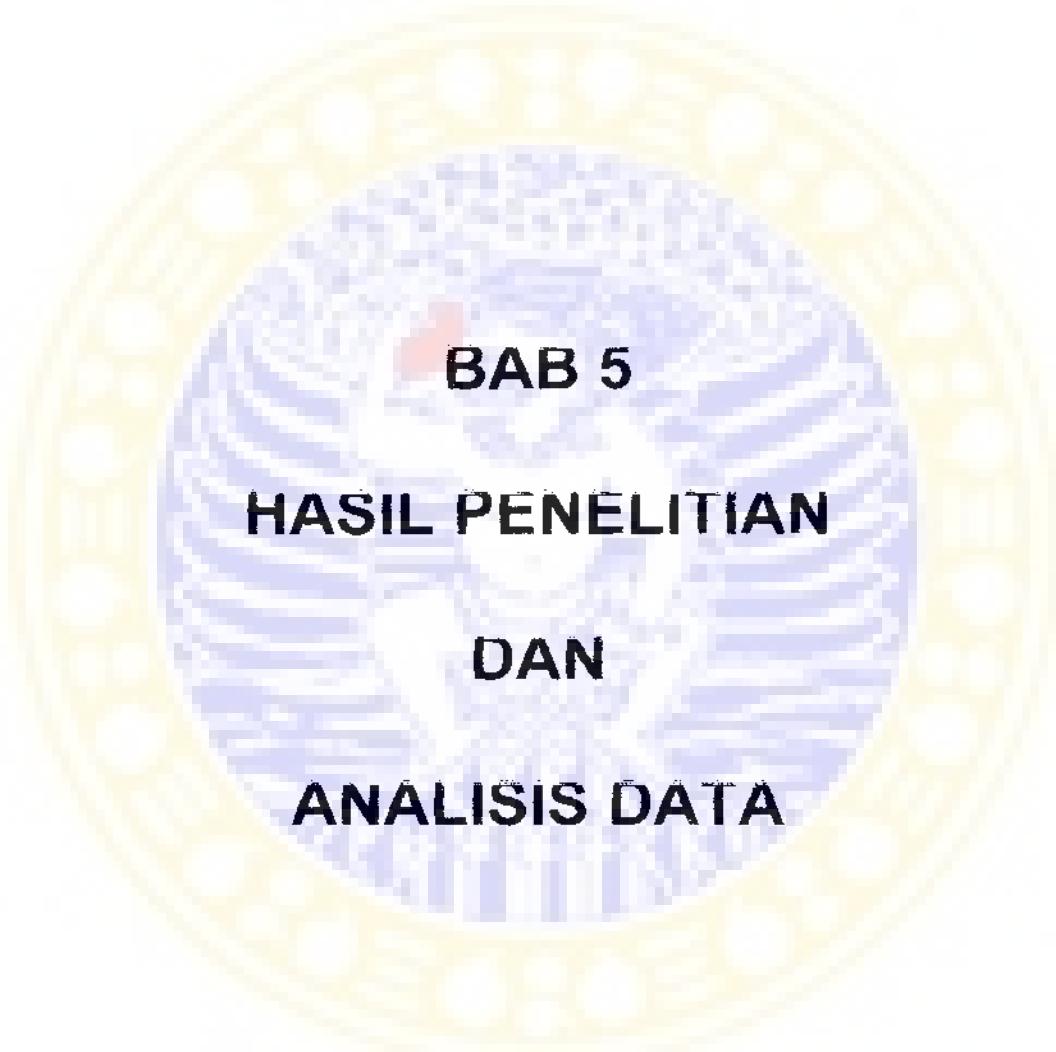


Bila selama masa pengawasan penelitian terjadi penurunan tingkat kesadaran pada kelompok kontrol, maka dilakukan resusitasi, dan penderita tidak diikutkan lagi dalam penelitian.

4.8. ANALISIS STATISTIK

Uji statistik dengan menggunakan uji t test sampel berpasangan dan uji t test 2 sampel untuk data ratio dan interval, sedangkan untuk data nominal dan ordinal digunakan test χ^2 .

Perhitungan statistik menggunakan program SPSS 13.



BAB 5
HASIL PENELITIAN
DAN
ANALISIS DATA

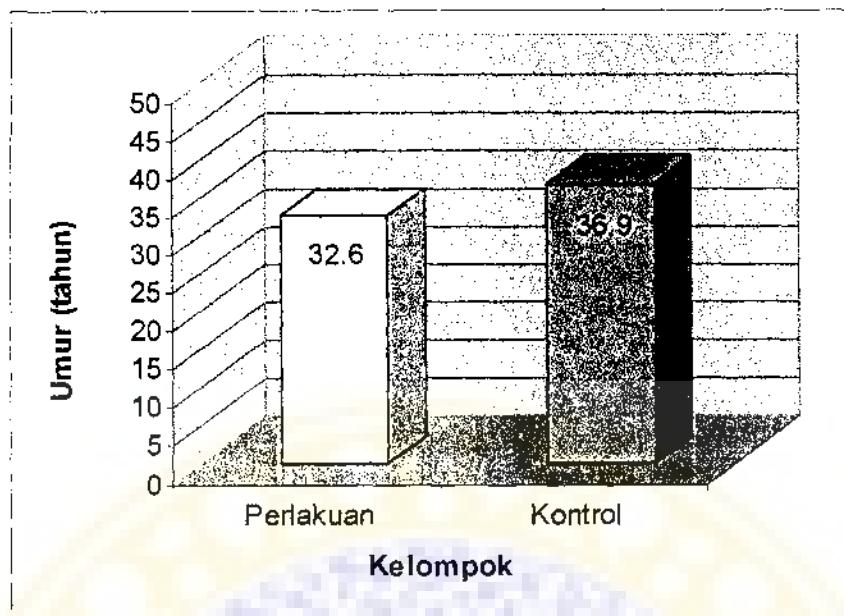
BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

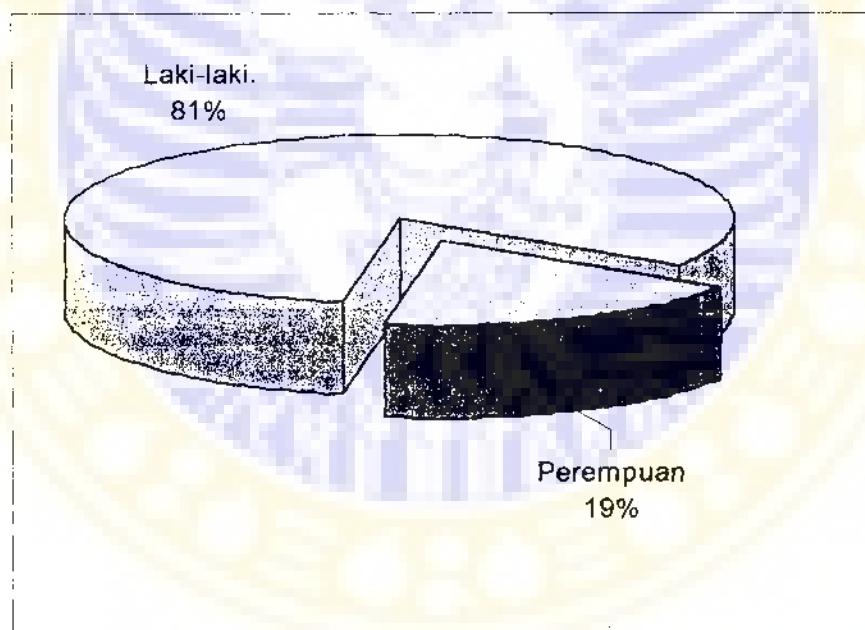
5.1. Hasil penelitian distribusi umur dan jenis kelamin subyek penelitian menurut kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Tabel 5.1. Karakteristik subyek penelitian

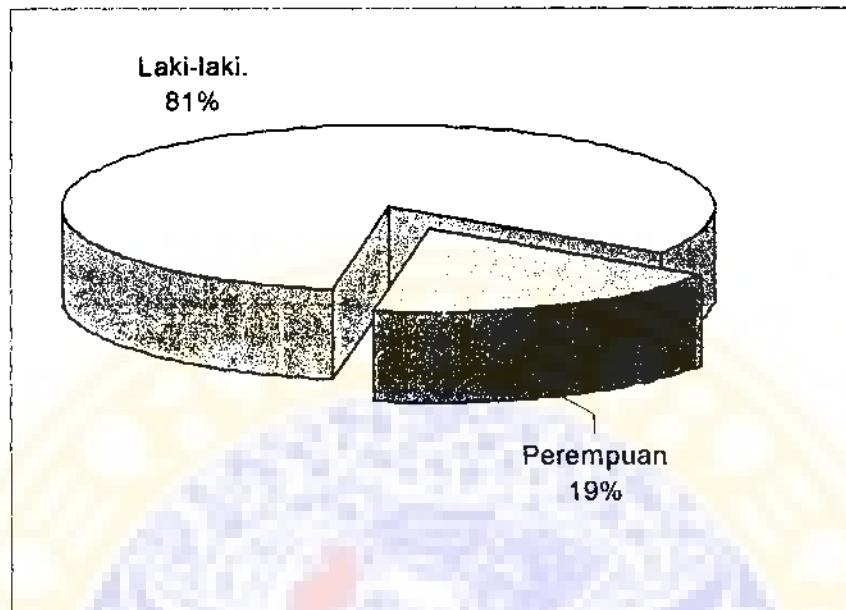
	Kelompok		Harga p
	Perlakuan n = 16	Kontrol n = 16	
Umur (tahun)	$32,6 \pm 11,1$	$36,9 \pm 10,8$	0,281
Jenis kelamin			
• Laki-laki	13 (81,3 %)	13 (81,3 %)	1,000
• Perempuan	3 (18,8 %)	3 (18,8 %)	



Gambar 5.1. Rerata umur subyek penelitian



Gambar 5.2. Proporsi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin pada kelompok perlakuan



Gambar 5.3. Proporsi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin pada kelompok kontrol

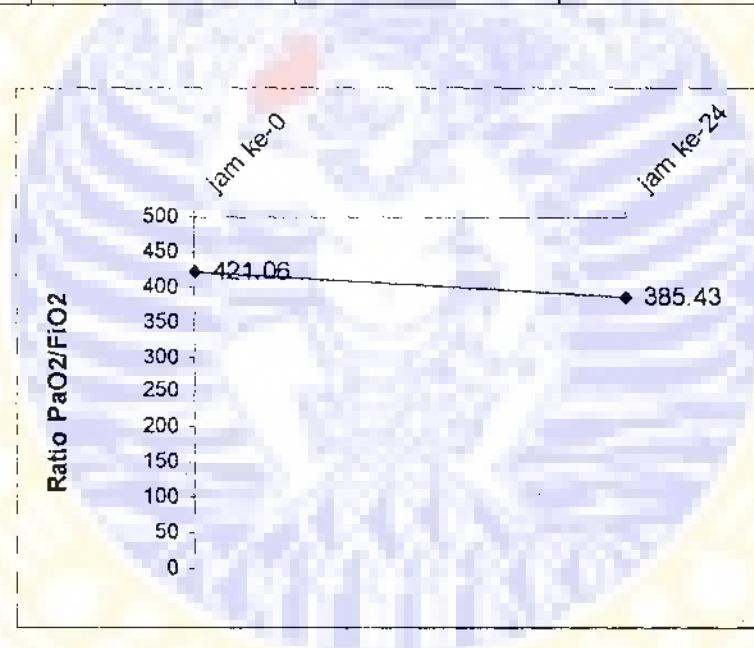
Berdasarkan uji-T 2 sampel bebas, menunjukkan bahwa rerata umur pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p \geq 0,05$)

Berdasarkan uji χ^2 , menunjukkan bahwa proporsi jenis kelamin pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p \geq 0,05$)

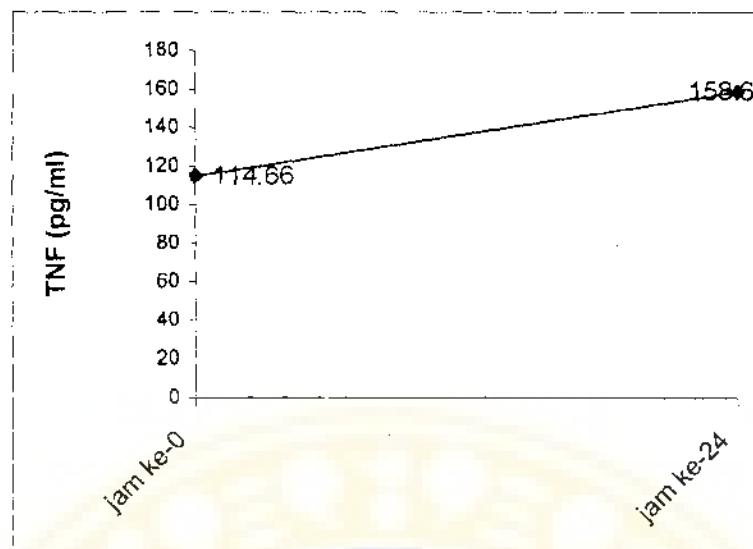
5.2. Hasil penelitian Perbandingan rasio PaO₂ / FiO₂ dan kadar TNF- α

Tabel 5.2. Perbandingan rasio PaO₂ / FiO₂ dan kadar TNF- α pada jam ke-0 dan ke-24 pada kelompok perlakuan

	Rerata Jam ke-0	Rerata Jam ke-24	Perubahan	Harga p
PaO ₂ /FiO ₂	421,06 ± 49,97	385,43 ± 48,23	-35,62 ± 80,79	0,098
TNF- α (pg/ml)	114,66 ± 64,72	158,60 ± 95,09	43,94 ± 54,82	0,006



Gambar 5.4. Rerata rasio PaO₂/FiO₂ jam ke-0 dan jam ke-24 pada kelompok perlakuan



Gambar 5.5. Rerata TNF- α jam ke-0 dan jam ke-24 pada kelompok perlakuan

Hasil perbandingan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ jam ke-0 dan ke-24 pada kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p \geq 0,05$).

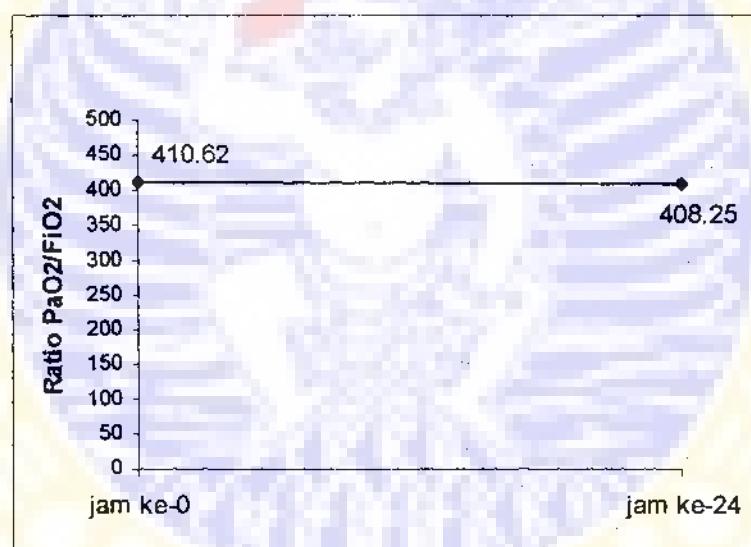
Penurunan yang terjadi sebesar 8,46 %

Hasil perbandingan kadar TNF- α jam ke-0 dan ke-24 pada kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$)

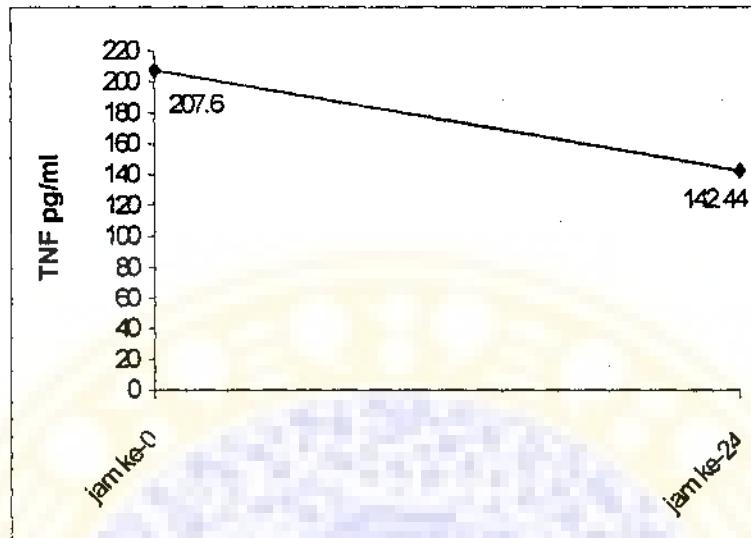
Peningkatan yang terjadi sebesar 38,33 %

Tabel 5.3. Perbandingan rasio PaO₂ / FiO₂ dan kadar TNF- α pada jam ke-0 dan ke-24 pada kelompok kontrol

	Rerata Jam ke-0	Rerata Jam ke-24	Perubahan	Harga p
PaO ₂ /FiO ₂	410,62 ± 39,26	408,25 ± 25,12	-2,37 ± 20,78	0,654
TNF- α (pg/ml)	207,60 ± 119,34	142,44 ± 93,22	-65,15 ± 77,58	0,004



Gambar 5.6. Rerata rasio PaO₂/FiO₂ jam ke-0 dan jam ke-24 pada kelompok kontrol



Gambar 5.7. Rerata TNF- α jam ke-0 dan jam ke-24 pada kelompok perlakuan

Hasil perbandingan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ jam ke-0 dan ke-24 pada kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p \geq 0,05$).

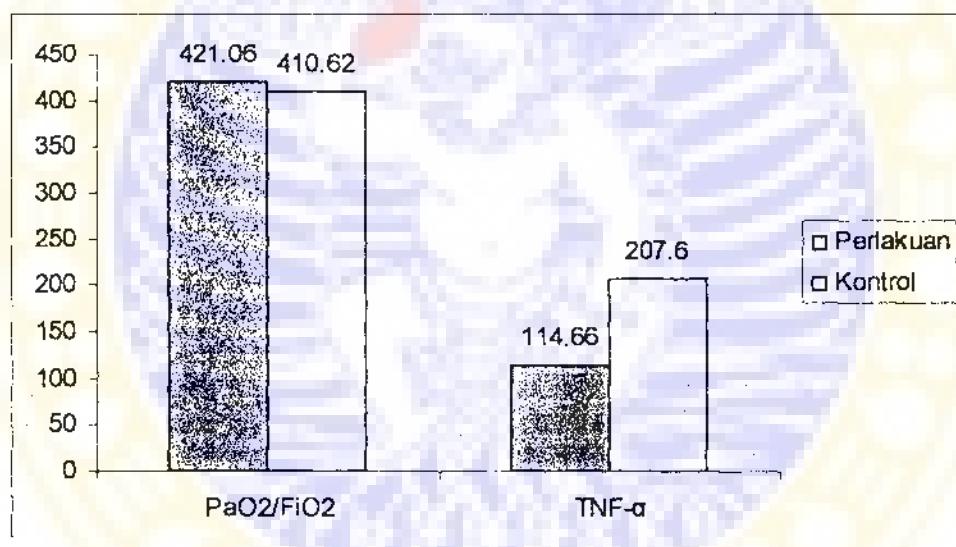
Penurunan yang terjadi sebesar 0,58 %

Hasil perbandingan kadar TNF- α jam ke-0 dan ke-24 pada kelompok kontrol menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$)

Penurunan yang terjadi sebesar 31,38 %

Tabel 5.4. Perbandingan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dan $\text{TNF-}\alpha$ pada pengukuran jam ke-0 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

	Kelompok		Harga p
	Perlakuan jam ke-0	Kontrol jam ke-0	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$421,06 \pm 49,97$	$410,62 \pm 39,26$	0,516
$\text{TNF-}\alpha$ (pg/ml)	$114,66 \pm 64,72$	$207,60 \pm 119,34$	0,012



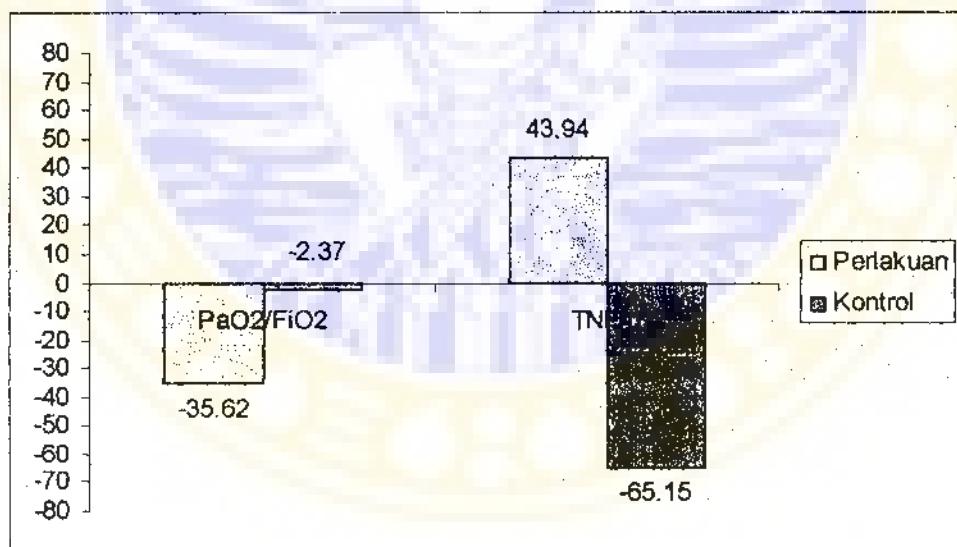
Gambar 5.8. Perbandingan rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dan $\text{TNF-}\alpha$ pada pengukuran jam ke-0 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Terdapat perbedaan yang tak bermakna pada indikator rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pada jam ke-0 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($p \geq 0,05$)

Kadar TNF- α pada jam ke_0 antara kelompok perlakuan dan kontrol berbeda secara bermakna ($p \leq 0,05$).

Tabel 5.5. Perbandingan perubahan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dan TNF- α antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

	Kelompok		Harga p
	Perlakuan	Kontrol	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$-35,62 \pm 80,79$	$-2,37 \pm 20,78$	0,121
TNF- α	$43,94 \pm 54,82$	$-65,15 \pm 77,58$	0,0001



Gambar 5.9. Perbandingan perubahan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dan TNF- α antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Perbedaan perubahan rasio PaO₂/FiO₂ antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak signifikan ($p \geq 0,05$)

Perbedaan perubahan TNF- α antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol signifikan ($p \leq 0,05$)





BAB 6

PEMBAHASAN

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Karakteristik subyek penelitian

Dari hasil penelitian didapatkan rerata umur pada kelompok perlakuan sebesar $32,6 \pm 11,1$, sedangkan pada kelompok kontrol sebesar $36,9 \pm 10,8$. Dengan menggunakan uji t – 2 sampel bebas tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok, yang berarti kedua kelompok sampel homogen.

Dari segi proporsi menurut jenis kelamin, dengan uji χ^2 tidak ada perbedaan antara kedua kelompok sample ($p > 0,05$). Laki-laki lebih banyak dari perempuan, 81% dibanding 19%. Hal ini terjadi oleh karena sampel penelitian adalah pasien trauma, khususnya trauma kepala. Insidens trauma kepala pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan (Kirkness et al, 2004). Laki-laki mempunyai kecenderungan untuk menderita trauma empat kali lebih banyak daripada perempuan.

6.2. Pemeriksaan rasio PaO₂/FiO₂ pada kelompok perlakuan.

Pada jam ke-0 rerata rasio PaO₂/FiO₂ sebesar $421,06 \pm 49,97$ kemudian menurun pada pemeriksaaan jam ke-24 menjadi $385,43 \pm 48,23$. Terdapat

penurunan rasio sebesar 8,46 %, namun dengan uji T sample berpasangan tidak didapatkan penurunan yang bermakna ($p \geq 0,05$).

Dipandang dari segi klinis, semua pasien pada jam ke-0 mempunyai rasio > 300 , yang berarti menurut konsensus tidak memenuhi kriteria *Acute Lung Injury*, hal ini dapat dimengerti oleh karena kriteria inklusi memang memprasyaratkan kondisi paru sehat. Pada pemeriksaan jam ke-24, 15 pasien dari total 16 subyek penelitian pada kelompok perlakuan tidak menunjukkan terjadinya mekanisme *shunting*.

Dreyfuss dkk menyimpulkan bahwa volume tidal yang tinggi ($> 10 \text{ ml / kg BB}$) berperan pada terjadinya *volutrauma*, yang ditandai dengan timbulnya edema paru yang menyebabkan fenomena *shunting* (Slutsky, 1999). Pada penelitian ini strategi ventilasi mekanik yang digunakan adalah dengan volume tidal 8 – 10 ml / kg dan frekuensi 16 – 20 x/m. Hal ini mungkin yang menyebabkan tidak terjadinya *volutrauma* pada pengamatan jam ke-24.

Dari 16 subyek penelitian pada kelompok perlakuan, hanya terdapat 1 pasien yang mengalami penurunan rasio $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ sampai di bawah 300 (memenuhi kriteria *Acute Lung Injury*).

Mungkin diperlukan observasi lebih lama dari 24 jam untuk mendapatkan trend rasio yang lebih akurat dari seluruh populasi sample, namun ada hal yang harus diperhatikan yaitu terkait dengan resiko yang lebih tinggi bila terjadi pemanjangan masa pemakaian ventilator misalnya resiko infeksi / pneumonia. Selain itu jarang kita dapatkan pasien dengan kondisi awal paru sehat yang memerlukan pemakaian ventilator dengan jangka waktu lama, kecuali terdapat

komplikasi selama perawatan yang menyebabkan pasien tersebut secara klinis tergantung pada ventilasi mekanik.

6.3. Pemeriksaan kadar TNF- α pada kelompok perlakuan.

Kadar rerata TNF- α jam ke-0 adalah $114,66 \pm 64,72$. Setelah 24 jam mendapat terapi ventilasi mekanik kadar TNF- α meningkat menjadi $158,60 \pm 95,09$. Terdapat peningkatan rerata kadar TNF- α sebesar 38,33 %. Dengan uji T sample berpasangan didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Tremblay dkk dalam penelitiannya pada paru sehat hewan tikus, mendapatkan bahwa peningkatan TNF- α dalam *broncho alveolar lavage* (BAL) berkorelasi kuat dengan penggunaan *positive end expiratory pressure* / PEEP nol (zero PEEP). (Tremblay, 1997).

Sebaliknya pada penelitian yang dilakukan oleh Wrigge dkk, didapatkan bahwa ventilasi mekanik selama 1 jam pada pasien dengan kondisi paru sehat, tidak berhasil mendapatkan hasil yang signifikan pada peningkatan kadar sitokin, khususnya TNF- α pada plasma darah. (Wrigge, 2000)

Faktor yang sering diutarakan berkaitan dengan terjadinya *biotrauma* adalah dengan penggunaan zero PEEP dan volume tidal yang tinggi ($> 10 \text{ ml} / \text{kg BB}$) yang menyebabkan regangan pada akhir inspirasi yang berlebihan, sedangkan pada penelitian ini strategi ventilasi mekanik menggunakan zero PEEP, volume tidal sebesar $8 - 10 \text{ ml} / \text{kg BB}$ dan frekuensi $16 - 20 \text{ x/menit}$.

Secara laboratoris memang ditemukan peningkatan TNF- α yang cukup signifikan setelah 24 jam mendapatkan terapi ventilasi mekanik, namun mungkin

diperlukan pengamatan lebih lama untuk mendapatkan trend kadar TNF- α yang mampu menimbulkan gejala klinis yang bermakna.

6.4. Pemeriksaan rasio PaO₂/FiO₂ pada kelompok kontrol.

Pada jam ke-0 rasio PaO₂/FiO₂ adalah sebesar $410,62 \pm 39,62$. Pada jam ke-24 rasio menurun menjadi $408,25 \pm 25,12$. Terdapat penurunan rasio sebesar 0,58%. Dengan uji T berpasangan, tidak didapatkan penurunan yang bermakna ($p \geq 0,05$). Dari sudut pandang klinis tidak terdapat satu pasien pun yang bernafas secara spontan (tidak menggunakan ventilator) yang menunjukkan fenomena *shunting* yang memenuhi kriteria konsensus.

6.5. Pemeriksaan kadar TNF- α pada kelompok kontrol

Pada jam ke-0 kadar TNF- α adalah sebesar $207,60 \pm 119,34$. Setelah 24 jam kadar menurun menjadi $142,44 \pm 93,22$. Terdapat penurunan kadar TNF- α sebesar 31,38%. Penelitian oleh Henssler tahun 2002, menyebutkan bahwa penderita trauma kepala mengalami peningkatan kadar TNF- α sampai pada 3 jam pasca trauma kepala, dan kemudian perlahan menurun kembali ke kadar semula setelah 12 jam. (Henssler et al, 2002). Pada penelitian ini kadar TNF- α pada kelompok kontrol menunjukkan penurunan rerata secara bermakna setelah 24 jam pengamatan.

6.6. Perbandingan rasio PaO₂/FiO₂ antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada jam ke-0.

Rasio PaO₂/FiO₂ jam ke-0 pada kelompok perlakuan adalah sebesar $421,06 \pm 49,97$, sedangkan pada kelompok kontrol adalah sebesar $410,62 \pm 39,26$. Dengan uji t 2 sample didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) dengan kata lain kedua kelompok sample homogen pada jam ke-0. Protokol penelitian ini berusaha mendapatkan sampel penelitian dengan kondisi paru awal baik, dengan menggunakan parameter anamnesis dan radiologis, sehingga kedua kelompok sampel menunjukkan parameter pertukaran gas yang homogen.

6.7. Perbandingan rerata kadar TNF- α antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada jam ke-0

Rerata kadar TNF- α pada jam ke-0 pada kelompok perlakuan adalah sebesar $114,66 \pm 64,72$, sedangkan pada kelompok kontrol adalah sebesar $207,60 \pm 119,34$. Dengan uji T 2 sampel, didapatkan perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$). Kelompok kontrol mempunyai rerata kadar TNF- α yang lebih tinggi daripada kelompok perlakuan pada titik jam ke-0.

Protokol penelitian ini tidak memprayarakan kondisi kadar TNF- α yang homogen pada titik jam ke-0, namun menitikberatkan pada perubahan yang terjadi setelah dilakukan pengamatan selama 24 jam dikaitkan dengan proses ventilasi mekanik.

Kondisi kadar TNF- α yang berbeda antar kelompok pada jam ke-0 sebagai *starting point*, nampaknya terkait erat dengan waktu mulai dari penderita

mengalami trauma kepala sampai penderita masuk rumah sakit. Seperti kita ketahui bahwa pengambilan sampel jam ke-0 diambil di dalam rumah sakit, saat penderita pertama kali masuk ruang gawat darurat, bukan sesaat setelah penderita mengalami trauma kepala. Penelitian oleh Henssler tahun 2002, menyebutkan bahwa penderita trauma kepala mengalami peningkatan kadar TNF- α sampai pada 3 jam pasca trauma kepala, dan kemudian perlahan menurun kembali ke kadar semula setelah 12 jam. (Henssler et al, 2002).

Pada penelitian ini, hanya 20 dari 32 subyek penelitian yang dapat dilacak jam kejadian kecelakaannya. Pasien dengan cedera otak berat yang memerlukan ventilasi mekanik mempunyai jarak waktu antara kecelakaan dan tiba di RSU dr Soetomo yang lebih panjang (rata - rata 7 jam 30 menit). Sebagian dari mereka merupakan pasien rujukan dari berbagai kota di Jawa Timur. Sedangkan pasien dengan cedera otak yang lebih ringan mempunyai waktu lebih pendek (rata - rata 1 jam 55 menit). Adanya perbedaan waktu inilah yang nampaknya memberi kontribusi terhadap perbedaan kadar TNF- α pada jam ke-0.

Selain itu telah dilakukan upaya untuk memperkecil kemungkinan adanya variabel pengganggu yang berpengaruh pada kadar TNF- α yaitu dengan persyaratan trauma kepala murni, tanpa cedera yang lain (*isolated head injury*) dan eksklusi dilakukan pada penderita dengan riwayat adanya penyakit kronis sebelumnya.

6.8. Perbandingan perubahan rasio PaO₂/FiO₂ pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Rasio PaO₂/FiO₂ pada kelompok perlakuan mengalami penurunan sebesar $-35,62 \pm 80,79$, sedangkan pada kelompok kontrol sebesar $-2,37 \pm 20,78$. Dengan uji T 2 sampel, didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p>0,05$). Baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol tidak menunjukkan fenomena *shunting* yang memenuhi kriteria konsensus *Acute Lung Injury*.

6.9. Perbandingan perubahan kadar TNF- α pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Kadar TNF- α pada kelompok perlakuan mengalami kenaikan sebesar $43,94 \pm 54,82$, sedangkan pada kelompok kontrol justru mengalami penurunan sebesar $-65,15 \pm 77,58$. Dengan uji T 2 sampel didapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Ventilasi mekanik dengan kondisi paru awal sehat, dengan strategi volume tidal 8 – 10 ml / kg BB, frekuensi 16 - 20 x/m, dan zero PEEP, sampai dengan 24 jam, tidak menurunkan rasio PaO₂ / FiO₂ yang bermakna, sehingga tidak memenuhi kriteria konsensus Acute Lung Injury.
2. Ventilasi mekanik dengan kondisi paru awal sehat, dengan strategi volume tidal 8 – 10 ml / kg BB, frekuensi 16-20 x/m, dan zero PEEP, sampai dengan 24 jam, meningkatkan kadar TNF- α plasma secara signifikan.

7.2. Saran

1. Ventilasi mekanik dengan strategi Volume Tidal 8 – 10 ml/kg BB, frekuensi 16 – 20 x/m, dan zero PEEP cukup aman diberikan pada penderita dengan kondisi paru sehat sampai dengan 24 jam.

2. Diperlukan penelitian serupa dengan jangka waktu penelitian lebih dari 24 jam, untuk mendapatkan gambaran lebih lengkap tentang pengaruh ventilasi mekanik pada paru sehat.
3. Diperlukan penelitian serupa dengan strategi ventilasi mekanik yang berbeda misalnya dengan penggunaan PEEP.
4. Diperlukan penelitian serupa dengan kondisi awal paru sehat, tanpa kelainan apapun pada organ yang lain, untuk memperkecil terjadinya faktor pengganggu. Namun harus dipertimbangkan adanya konflik dengan etika penelitian pada manusia.





DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Atabai, K & Matthay, M 2002 The pulmonary physician in critical care. 5: Acute Lung Injury and The Acute Respiratory Distress Syndrome Definitions and Epidemiology. *Thorax*, 452 - 458.
- Bersten, A 2003 Mechanical Ventilation. In Oh, TE (Ed.) *Oh's Intensive Care Manual*. Edinburgh, Butterworth Heinemann.309 - 319
- Bezant T, MJ 1994 Risk and Hazzards of Mechanical Ventilation: a Collective Review of Published Literature. *Disease a month*, 40, 581-640.
- Bing Han, ML 2002 Cytokines and ventilator-induced acute lung injury. *Acta Pharmacologica Sinica*, Oct 2002.
- Collins V 1996 Anatomical Aspect of Respiration. In Collins V (Ed.) *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anaesthesia*. Pennsylvania, Williams - Wilkins.1 - 3
- Debbs R, FH, Phillips R, Montomerry A 1998 Lung Specific Delivery of Cytokines Induces Sustained Pulmonary and Systemic Immunomodulation in Rats. *J Immunol*, 140, 3482-3488.
- Dreyfuss D, RJ 2004 Mecahnical Ventilator Induced Lung Release of Cytokines. *Anesthesiology*, 101, 1-3.
- Dreyfuss D, RJ, Saumon G 2003 On The Physiologic and Clinical Relevance of Lung Borne Cytokines During Ventilator- Induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 167, 1467-1471.
- Dreyfuss D, SG 1998 Ventilator-induced Lung Injury. Lessons from Experimental Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 294-323.
- Gould, V 1972 Oxygen Pneumonitis in Man. Ultrastructural Observation on the Development of Alveolar Lesions. *Lab Invest*, 26, 499 - 508.
- Guyton A 2000 Physical Principles of Gaseous Exchange; Difussion of Oxygen and Carbon Dioxide Through the Respiratory Membrane. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed., Saunders.428-429
- Hanafiah, KA 2001 *Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi*. Jakarta, PT Raja Garfindo Persada.6-7
- Hawkes L, ea 2001 A Review of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Hospital Pharmacist*, 8, 249-53.

- Ingbar DH, I 2000 Mechanism of Repair and Remodeling Following Acute Lung Injury. *Clinics in Chest Medicine*, 21(3).
- Jordan S, SR, Young SL, 1999 Mechanical Ventilation of Rat Lung: Effect on Surfactant Forms. *Am J Physiol*, 277, L 320 - L 326.
- Kotur 2004 Mechanical ventilation Past, Present, Future. *Indian J. Anaesth*, 48 (6), 430-432.
- Marcy T, MJ 1997 Control Mode Ventilation and Assist / Control Ventilation. In Stock M, PA (Ed.) *Handbook of Mechanical Ventilatory Support*. Baltimore, Williams and Wilkins.89 - 109
- Martin GS, I 2001 Update on Acute Acute Lung Injury: Mechanisms of Action. *30th International Educational and Scientific Symposium of The Society of Critical Care Medicine*.
- Papadakos, ea. In. 2002 The Open Lung Concept of Alveolar Recruitment Can Improve Outcome in Respiratory Failure and ARDS. *The Mt Sinai Journal of Medicine*, 69 (1 &2), 73 -7.
- Parker Jc, HL, Peevy KJ, 1993 Mechanisms of Ventilation Induced Lung Injury. *Crit Care Med*, 21, 131 - 143.
- Parson PE 2000 Mediators and Mechanisms of Acute Lung Injury. *Clinics in Chest Medicine*, 21 (3).
- Ricard J, DD, Saumon G 2003 Ventilator Induced Lung Injury. *Eur Respir J*, 42, 2S - 9S.
- Robertson B 1984 *Pulmonary Surfactant*, Amsterdam, Elsevier.
- Savov J, ea. In: 1999 Mechanical Ventilation of Rat Lung Effect on Surfactant Forms. *Am J Physiol*, 277, L320 - 6.
- Selwyn MR 1996 Principles of Experimental Design for The Life Sciences. P 62-3.
- Simonson SG, ea. 1997 Changes in The Lung After Prolonged Positive Pressure Ventilation in Normal Baboons. *J Crit Care*, 12, 72 - 82.
- Slutsky A 1999 Lung Injury Caused by Mechanical Ventilation. *Chest*, 116 (1).
- Slutsky A, TL 1998 Multipel System Organ Failure is Mechanical Ventilation a Contribution Factor. *Am J Respir Care*, 157, 1721 - 1725.

- Soeparto P, HR, Daeng H, Sukanto H, Ananingsih. 2001 *Etik dan hukum di bidang kesehatan*, Komite Etik Rumah Sakit RSUD dr. Soetomo Surabaya.
- Sugiura M, MCP, Wren S, Dawson R, 1994 Ventilator Pattern Influences Neutrophil Influx and Activation in Atelectasis Prone Rabbit Lung. *J Appl Physiology*, 77, 1355-1365.
- Suter PM, RB 1998 *Cytokines and Lung Injury, Acute Lung Injury*, Berlin, Springer-Verlagg.
- Tobin MJ 2001 Advances in Mechanical Ventilation. *N Engl J Med*, 344, 1986 - 1996.
- Tremblay L, VFS 1997 Injurious Ventilatory Strategy Increase Cytokines and C-Fos m-RNA Expression in an Isolated Rat Lung Model. *J Clin Invest*, 99, 944-952.
- Tsuno K, PP, Kolobow T, 1990 Acute Lung Injury from Mechanical Ventilation at Moderately High Airway Pressure. *J Appl Physiol*, 69, 956 -961.
- Tutor J, MC, Dobard E, Backerman R, Summmer W, Nelson S 1994 Loss of Compartmentalization of Alveolar Tumor Necrosis Factor After Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 149, 1107-1111.
- Webb HH, TD 1974 Experimental Pulmonary Edema Due to Intermittent Positive Pressure Ventilation with High Inflation Pressures Protection by Positive End Expiratory Pressure. *Am Rev Respir Diss*, 110, 556 - 565.
- Wrigge H, ea 2000 Effects of Mechanical Ventilation on Release of Cytokines into Systemic Circulation in Patients with Normal Pulmonary Function. *Anesthesiology*, 93 (6).



**PANITIA ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSU Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 24/Panke.KKE/2005

PANITIA KELAIKAN ETIK RSU Dr. SOETOMO SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN BERJUDUL:

" Pengaruh Ventilasi Mekanik Terhadap Rasio Tekanan Parsial Oksigen Arteri dengan Fraksi Oksigen Inspirasi dan Kadar TNF- α Plasma "

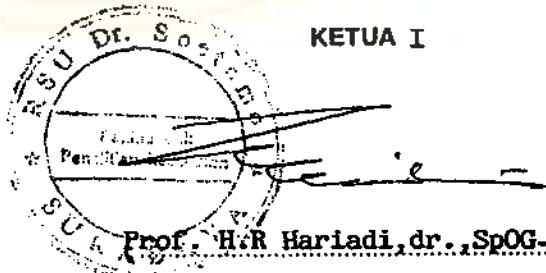
PENELITI UTAMA : Edward Kusuma, dr.

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSU Dr. Soetomo Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK.

SURABAYA,
16 JUN 2005

KETUA I





LAMPIRAN

HASIL ANALISIS STATISTIK

Lampiran Data Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

SEX * Grup Crosstabulation

		Grup		Total
		Ventilator	Kontrol	
SEX	1.00	Count	13	26
		% within Grup	81.3%	81.3%
	2.00	Count	3	6
		% within Grup	18.8%	18.8%
Total		Count	16	32
		% within Grup	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.000 ^b	1	1.000		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.000	1	1.000		
Fisher's Exact Test				1.000	.673
Linear-by-Linear Association	.000	1	1.000		
N of Valid Cases	32				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.00.

Lampiran Uji Normalitas Kelompok Ventilator dan Kelompok Kontrol

Kelompok Ventilator

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	UMUR	P/F 0	P/F 24	TNF 0	TNF 24
N	16	16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}					
Mean	32.6250	421.0625	385.4375	114.6656	158.5062
Std. Deviation	11.0868	49.9659	48.2300	64.7219	95.0967
Most Extreme Differences					
Absolute	.132	.157	.141	.184	.200
Positive	.132	.158	.107	.184	.200
Negative	-.129	-.157	-.141	-.110	-.154
Kolmogorov-Smirnov Z	.526	.626	.563	.736	.801
Asymp. Sig. (2-tailed)	.945	.828	.909	.651	.543

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Kelompok Kontrol

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	UMUR	P/F 0	P/F 24	TNF 0	TNF 24
N	16	16	16	16	16
Normal Parameters ^{a,b}					
Mean	36.8750	410.6250	408.2500	207.6000	142.4469
Std. Deviation	10.8066	39.2596	25.1224	119.3436	93.2207
Most Extreme Differences					
Absolute	.138	.146	.279	.164	.157
Positive	.131	.146	.238	.164	.157
Negative	-.138	-.106	-.279	-.104	-.126
Kolmogorov-Smirnov Z	.552	.583	1.117	.656	.628
Asymp. Sig. (2-tailed)	.920	.886	.165	.783	.824

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Lampiran Data Subyek Penelitian Berdasarkan Umur

T-Test

Group Statistics

Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
UMUR Ventilator	16	32.6250	11.0868	2.7717
Kontrol	16	36.8750	10.8066	2.7017

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference			
								Lower	Upper	
UMUR Equal variances assumed	.001	.976	-1.068	30	.281	-4.2500	3.8706	-12.1547	3.6547	
UMUR Equal variances not assumed			-1.068	29.980	.281	-4.2500	3.8706	-12.1550	3.6550	

Lampiran Uji T Ratio PaO₂/FiO₂ dan TNF- α Pada Kelompok Ventilator

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	P/F 24	385.4375	16	48.2300	12.0575
1	P/F 0	421.0625	16	49.9659	12.4915
Pair 2	TNF 24	158.6063	16	95.0967	23.7742
2	TNF 0	114.6656	16	64.7219	16.1805

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)		
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
					Lower	Upper				
Pair 1	P/F 24 - P/F 0	-35.6250	80.7992	20.1998	-78.6799	7.4299	-1.764	.15		
Pair 2	TNF 24 - TNF 0	43.9406	54.8273	13.7068	14.7252	73.1560	3.206	.006		

Lampiran Uji T Ratio PaO₂/FiO₂ dan TNF- α Pada Kelompok Kontrol

T-Test

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	P/F 24	408.2500	16	25.1224	6.2806
	P/F 0	410.6250	16	39.2596	9.8149
Pair 2	TNF 24	142.4469	16	93.2207	23.3052
	TNF 0	207.6000	16	119.3436	29.8359

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1	P/F 24 - P/F 0	-2.3750	20.7842	5.1961	-13.4501	8.7001	-457	.654			
Pair 2	TNF 24 - TNF 0	-65.1531	77.5842	19.3961	-106.4948	-23.8114	-3.359	.004			

Lampiran Uji T Ratio PaO₂/FiO₂ dan TNF- α Jam Ke-0

T-Test

Group Statistics

Grup		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
P/F 0	Ventilator	16	421.0625	49.9659	12.4915
	Kontrol	16	410.6250	39.2596	9.8149
TNF 0	Ventilator	16	114.6656	64.7219	16.1805
	Kontrol	16	207.6000	119.3436	29.8359

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper	
P/F 0	Equal variances assumed	.609	.441	.657	.30	.516	10.4375	15.8881	-22.0063	42.8813
	Equal variances not assumed			.657	28.410	.516	10.4375	15.8881	-22.0826	42.9576
TNF 0	Equal variances assumed	6.527	.016	-2.738	30	.010	-62.9344	33.9409	-162.2510	-23.6177
	Equal variances not assumed			-2.738	23.121	.012	-62.9344	33.9409	-163.1263	-22.7425

Lampiran Uji Normalitas Perubahan Ratio PaO₂/FiO₂ dan TNF-α Pada Kelompok Ventilator

Ventilator

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perubahan P/F	Perubahan TNF
N		16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	-35.6250	43.9406
	Std. Deviation	80.7992	54.8273
Most Extreme Differences	Absolute	.120	.217
	Positive	.082	.217
	Negative	-.120	-.114
Kolmogorov-Smirnov Z		.479	.867
Asymp. Sig. (2-tailed)		.976	.439

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Lampiran Uji Normalitas Perubahan Ratio PaO₂/FiO₂ dan TNF-α Pada Kelompok Kontrol

Kontrol

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perubahan P/F	Perubahan TNF
N		16	16
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	-2.3750	-65.1531
	Std. Deviation	20.7842	77.5842
Most Extreme Differences	Absolute	.087	.173
	Positive	.086	.147
	Negative	-.087	-.173
Kolmogorov-Smirnov Z		.346	.690
Asymp. Sig. (2-tailed)		1.000	.727

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Lampiran Uji T Perubahan Ratio PaO₂/FiO₂ dan TNF-α

T-Test

Group Statistics

Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Perubahan P/F	Ventilator	16	-35.6250	80.7992
	Kontrol	16	-2.3750	20.7842
Perubahan TNF	Ventilator	16	43.9406	54.8273
	Kontrol	16	-65.1531	77.5842

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference			
							Lower	Upper		
Perubahan P/F	Equal variances assumed	11.235	.002	-1.594	30	-1.121	20.8574	-75.8485	9.3465	
	Equal variances not assumed			-1.594	18.976	-1.129	20.8574	-77.2599	10.7599	
Perubahan TNF	Equal variances assumed	.932	.342	4.593	30	.000	23.7505	60.5889	157.5888	
	Equal variances not assumed			4.593	26.891	.000	23.7505	60.3611	157.8264	

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
UMUR	Ventilator	16	32.6250	11.0868	2.7717	20.00	52.00
	Kontrol	16	36.8750	10.8068	2.7017	20.00	55.00
	Total	32	34.7500	10.9839	1.9417	20.00	55.00
P/F 0	Ventilator	16	421.0625	49.9659	12.4915	338.00	531.00
	Kontrol	16	410.6250	39.2596	9.8149	327.00	495.00
	Total	32	415.8438	44.5190	7.8699	327.00	531.00
P/F 24	Ventilator	16	385.4375	48.2300	12.0575	290.00	479.00
	Kontrol	16	408.2500	25.1224	6.2806	350.00	480.00
	Total	32	396.8438	39.5630	6.9938	290.00	480.00
Perubahan P/F	Ventilator	16	-35.6250	80.7992	20.1998	-241.00	77.00
	Kontrol	16	-2.3750	20.7842	5.1961	-43.00	26.00
	Total	32	-19.0000	60.4425	10.6848	-241.00	77.00
TNF 0	Ventilator	16	114.6656	64.7219	16.1805	26.65	298.50
	Kontrol	16	207.6000	119.3436	29.8359	55.20	436.40
	Total	32	161.1328	105.5816	18.6644	26.65	436.40
TNF 24	Ventilator	16	158.6063	95.0967	23.7742	61.60	366.00
	Kontrol	16	142.4469	93.2207	23.3052	35.70	413.15
	Total	32	150.5266	92.9952	16.4394	35.70	413.15
Perubahan TNF	Ventilator	16	43.9406	54.8273	13.7068	-22.10	172.50
	Kontrol	16	-65.1531	77.5842	19.3961	-280.80	64.00
	Total	32	-10.6063	86.2464	15.2464	-280.80	172.50

PROSEDUR PENGAMBILAN SAMPLE DARAH

Sampel darah arteri

- Prosedur antisepsis dengan alkohol 70 % pada kulit
- Insersi jarum suntik (yang telah dibilas dengan heparin) pada arteri radialis
- Darah diambil 2 ml
- Gelembung udara dikeluarkan, ujung jarum ditutup dengan karet
- Sampel darah diperiksa dengan metode Analisa Gas Darah (*Rapidlab 248 Bayer Laboratory*)

Sampel darah vena

- Prosedur antisepsis dengan alkohol 70% pada kulit
- Insersi jarum pada vena perifer
- Darah diambil 2 ml
- Sampel darah dipindahkan ke dalam tabung kedap udara berisi heparin
- Sampel darah dipusingkan
- Plasma yang dihasilkan dipindahkan ke dalam tabung eppendorf
- Sampel plasma dibekukan dalam lemari pendingin (-20°C)
- Plasma yang telah dibekukan akan dicairkan kembali saat dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α . Pemeriksaan menggunakan metode ELISA dengan kit Human TNF- α ELISA Anogen EL 10019. Prinsip pemeriksaan merupakan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) yang

menggunakan teknik *quantitative sandwich immunoassy*, dimana hasil pencampuran substrat dan enzim akan ditambah dengan larutan asam sulfat yang menyebabkan perubahan warna, perubahan warna inilah yang diukur dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang 450 ± 2 nm. Hasil pemeriksaan ini merupakan angka *optical density* yang akan diektrapolasi dengan grafik standard untuk mendapatkan angka kadar TNF- α dalam pg/ml.



LEMBAR PENGUMPUL DATA PENELITIAN EDWARD KUSUMA

Nama pasien :

Register :

Sex :

Umur/BB/TB :

MOI :

Tgl / jam kejadian:

Masuk IRD Tgl / jam:

MRS ke:

- ROI
- Ruangan Bedah
- OK
- Meninggal

RPD:

Data – data intubasi:

Tanggal / jam	
Sedasi	
Relaxan	
Analgetik	
Lain2	
Tube	
Kesulitan2	

Hasil BGA	Tanggal:		Tanggal:	
	Jam:		Jam:	
FiO2		F =		F =
pH		TV =		TV =
PO2		PEEP=		PEEP=
PCO2		I : E =		I : E =
BE				
HCO 3				

Data-data pasien	MRS ke IRD	24 jam kemudian
B1		
B2		
B3	GCS	GCS
B4		
B5		
B6		
Thorax Foto		
TNF α		

NO. TABUNG	
1ST :	
2ND :	

SURAT PERSETUJUAN IKUT PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :
Umur :
Jenis kelamin :
Alamat :
Status perkawinan : Kawin / Tidak/ Duda / Janda

Untuk:

- a. diri sendiri
- b. istri
- c. suami
- d. anak
- e. orang tua
- f. lainnya:

Nama Pasien :
Umur :
Jenis kelamin :
Alamat :

Menyatakan setuju untuk menjadi peserta penelitian dengan judul: Pengaruh Ventilasi Mekanik Terhadap Rasio Tekanan Parsial Oksigen Arteri Dengan Fraksi Oksigen Inspirasi Dan Kadar TNF- α Plasma, setelah mendapatkan penjelasan dari peneliti.

Surabaya,2005

Peneliti

Yang memberikan persetujuan,

Dr. Edward Kusuma

.....

SURAT PERSETUJUAN TINDAKAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :

Umur :

Jenis kelamin :

Alamat :

Status perkawinan : Kawin / Tidak/ Duda / Janda

Menyatakan persetujuan untuk dilakukan tindakan medik berupa

Untuk:

- a. diri sendiri
- b. istri
- c. suami
- d. anak
- e. orang tua
- f. lainnya:

Nama Pasien :

Umur :

Jenis kelamin :

Alamat :

Surabaya,2005

Yang menjelaskan

Yang memberikan persetujuan,

INFORMASI KEIKUTSERTAAN PENELITIAN

Judul Penelitian: Pengaruh Ventilasi Mekanik Terhadap Rasio Tekanan Parsial Oksigen Arteri Dengan Fraksi Oksigen Inspirasi Dan Kadar TNF- α Plasma
Peneliti : dr. Edward Kusuma
Unit Kerja : Anestesiologi dan Reanimasi

Dalam masa penelitian ini maka:

1. Semua pasien mendapatkan perawatan sesuai standar baku pelayanan di RSU Dr. Soetomo Surabaya.
2. Dilakukan pengambilan contoh darah pasien untuk penelitian ini sebanyak 2 (dua) kali (tidak termasuk pemeriksaan rutin selama perawatan), yaitu pada saat pasien masuk pertama kali di IRD dan pada saat 24 jam berikutnya.
3. Pasien dan keluarga tidak dikenai biaya tambahan untuk penelitian ini.
4. Pengambilan darah hanya akan dilakukan bila pasien atau pihak keluarga yang berhak telah menandatangani surat persetujuan ikut penelitian.

Terima kasih atas pengertiannya

Hormat kami,

Peneliti yang memberikan informasi

Mengerti dan menyetujui

dr. Edward Kusuma

.....
Peserta penelitian / wakil

MASTER TABEL PENELITIAN EDWARD KUSUMA - ANESTESIOLOGI

KELOMPOK PERLAKUAN												
NO	NO SP	NAMA	JENIS KELAMIN	UMUR	PaO2 0	FIO2 0	P/F 0	PaO2 24	FIO2 24	P/F 24	TNF 0	TNF 24
1	8	Sul	L	33	463	1	463	182	0.5	364	193.5	366
2	11	Sup	L	33	417	1	417	205	0.5	410	298.5	314.5
3	17	Hal	L	35	497	1	497	187.5	0.5	375	115	139.5
4	36	Sug	L	20	531	1	531	145.6	0.5	290	41.95	87.05
5	38	Suw	L	40	440	1	440	185	0.5	370	26.65	71.45
6	26	Sah	L	50	402	1	402	151	0.5	302	81.35	90.6
7	1	Hat	L	22	411	1	411	220	0.5	440	67.9	116.4
8	12	Fai	L	27	403	1	403	143.9	0.3	479	156.3	196.25
9	30	Jok	L	25	425	1	425	129	0.3	430	108.5	209.7
10	31	Nga	P	50	338	1	338	125	0.3	415	133.7	202.2
11	51	Ind	L	20	402	1	402	113	0.3	378	135.9	278.25
12	23	Isk	L	38	349	1	349	172	0.5	344	76.35	74.2
13	15	Ros	P	23	375	1	375	206	0.5	412	76.4	61.6
14	16	Suk	L	52	421	1	421	114	0.3	380	130.8	167.35
15	48	Eko	L	20	401	1	401	113	0.3	377	98.45	76.35
16	50	Eli	P	34	462	1	462	120	0.3	401	93.4	86.3

X	32.625	421.0625	1	421.0625	157	0.4125	385.4375	114.6656	158.6063
SD	10.73473	48.37932	0	48.37932	35.77169	0.099216	46.69846	62.66667	92.07702

KELOMPOK KONTROL												
NO	NO SP	NAMA	JENIS KELAMIN	UMUR	PaO ₂ 0	FiO ₂ 0	P/F 0	PaO ₂ 24	FiO ₂ 24	P/F 24	TNF 0	TNF 24
1	13	Dan	L	29	455	1	455	123.6	0.3	412	239.1	220.95
2	34	Kar	P	33	379	1	379	121	0.3	405	369.9	232.25
3	42	Sut	L	55	126.3	0.3	421	89	0.21	419	176.9	156.3
4	43	Gus	L	40	125	0.3	419	85	0.21	405	144.6	35.7
5	52	Sum	P	38	116	0.3	389	120.3	0.3	401	436.4	413.15
6	56	Sok	L	52	123	0.3	411	86	0.21	407	91.95	64.45
7	28	Sar	L	50	117	0.3	391	119	0.3	398	116.35	58.7
8	2	Kha	L	30	415	1	415	121.5	0.3	405	418.1	137.3
9	4	Las	L	27	327	1	327	105	0.3	350	130.5	89.15
10	9	Lil	P	20	434	1	434	123.3	0.3	411	219.45	164.35
11	14	Mun	L	48	395	1	395	87	0.21	413	221.7	109.85
12	20	Chu	L	23	373	1	373	119.7	0.3	399	95.55	52.4
13	25	Ram	L	35	410	1	410	120.3	0.3	401	318.05	194.7
14	35	Sut	L	47	118.5	0.3	395	119	0.3	399	162.15	94.1
15	41	Iwa	L	28	148.5	0.3	495	100.8	0.21	480	55.2	119.2
16	46	Ipu	L	35	138.3	0.3	461	89.6	0.21	427	125.7	136.6

X	36.875	262.5375	0.65	410.625	108.1313	0.26625	408.25	207.6	142.4469
SD	10.46348	138.6739	0.35	38.01295	15.25675	0.043571	24.32463	115.5539	90.26059

Keterangan:

PaO₂ 0 = PaO₂ jam ke nol
 FiO₂ 0 = FiO₂ jam ke nol

PaO₂ 24 = PaO₂ jam ke 24
 FiO₂ 24 = FiO₂ jam ke 24

P/F 0 = rasio jam ke nol
 P/F 24 = rasio jam ke 24

TNF 0 = TNF jam ke nol (pg/ml)
 TNF 24 = TNF jam ke 24 (pg/ml)

PERUBAHAN TNF DAN WAKTU TIBA DI RUMAH SAKIT

KELOMPOK PERLAKUAN				
NO	WAKTU (menit)	TNF 0 (pg/ml)	TNF 24 (pg/ml)	PERUBAHAN
1	150	193.5	366	172.5
2	1155	81.65	90.6	8.95
3	240	108.5	209.7	101.2
4	420	135.9	278.25	142.35
5	360	76.4	61.6	-14.8
6	780	130.8	167.35	36.55
7	180	98.45	76.35	-22.1
8	90	115	139.5	24.5
9	580	108.5	209.7	101.2
10	420	133.7	202.2	68.5
X	437.5	118.24	180.125	61.885
SD	327.9164	33.42321	94.90372	66.35014465

KELOMPOK KONTROL				
NO	WAKTU (menit)	TNF 0 (pg/ml)	TNF 24 (pg/ml)	PERUBAHAN
1	180	239.1	220.95	-18.15
2	60	369.9	232.25	-137.65
3	315	176.9	156.3	-20.6
4	90	144.6	35.7	-108.9
5	135	418.1	137.3	-280.8
6	41	221.7	109.85	-111.85
7	60	162.15	94.1	-68.05
8	99	55.2	119.2	64
9	30	116.35	58.7	-57.65
10	89	219.45	164.35	-55.1
X	109.9	212.345	132.87	-79.475
SD	84.76956	110.6985	63.5585	91.1915909

KURVA STANDAR OPTICAL DENSITY - TNF

OD	TNF- α pg/ml
190	0
250	31.25
325	62.5
410	125
736	250
901	500
1338	1000
1980	2000

