

Bahan Kuliah

FISIOLOGI CAIRAN TUBUH dan ELEKTROLIT



oleh:

Dr. dr. Robert Hotman Sirait, SpAn

NIP UKI 031545

Semester Ganjil 2019/2020

Departemen Anestesiologi Fakultas Kedokteran UKI

JAKARTA

2019

Pendahuluan

Air membentuk sekitar 60% dari total berat badan pada orang dewasa rata-rata, bervariasi sesuai dengan usia, jenis kelamin, dan komposisi tubuh. Jaringan adiposa mengandung lebih sedikit air dibandingkan dengan jaringan lain, perbandingan yang nyata ada pada proporsi *Total Body Water* (TBW) antara individu kurus (75%) dan obesitas (45%). Variasi dalam jaringan adiposa juga berkontribusi terhadap perbedaan TBW antara pria dewasa dan wanita, perbedaan ini akan menjadi kurang signifikan pada usia tua karena jaringan adiposa berkurang. Variasi komposisi tubuh dengan usia menyebabkan luasnya variasi dalam TBW (tabel 1). TBW dibagi menjadi kompartemen cairan anatomis dan fungsional dalam tubuh, dengan pembagian utama antara cairan intraseluler (ICF) dan cairan ekstraseluler (ECF). Ukuran kompartemen ini dan komposisinya yang sangat berbeda ditunjukkan pada gambar 1 dan tabel 2. ECF dapat dibagi lagi ke dalam kompartemen berikut:

- Cairan Interstitial (ISF): Cairan limfatik dan cairan dengan kadar protein rendah yang menempati ruang sel.
- Cairan intravaskular: Volume plasma, termasuk bagian yang terkandung dalam subglycocalyx.
- Cairan transelular: Termasuk cairan saluran gastrointestinal (GI), empedu, urin, cairan serebrospinal, aqueous humor, cairan sendi, dan cairan pleura, peritoneal, dan perikardium. Ini adalah cairan yang penting secara fungsional dari berbagai komposisi yang terkandung dalam ruang berlapis epitel dan diatur oleh transpor seluler aktif (tabel 3).
- Air dalam tulang dan jaringan ikat padat: Merupakan proporsi substansial dari TBW tetapi bukan bagian dari ECF fungsional karena kinetika distribusi air yang lambat antara ini dan kompartemen lainnya.

Total volume darah terdiri dari kompartemen ekstraseluler (plasma dan subglycocalyx) dan elemen intraseluler (sel darah). Dengan kompartemen ECF nonfungsional (tulang dan jaringan ikat) dikecualikan, rasio antara ICF dan ECF fungsional adalah sekitar 2:1 (ICF 55% dari berat badan dengan ECF 27,5% dari berat badan).

Prinsip Perpindahan Cairan dan Elektrolit

1. Difusi

Difusi adalah proses dimana partikel terlarut mengisi volume pelarut yang tersedia dengan gerakan dari area konsentrasi tinggi ke rendah. Kecepatan keseimbangan ini sebanding dengan kuadrat jarak difusi.

Difusi juga dapat terjadi melintasi membran yang permeabel, menurut hukum difusi *Fick*: $J = -DA (\Delta c / \Delta x)$

di mana J adalah laju difusi bersih, D adalah koefisien difusi, A adalah luas penampang yang tersedia untuk difusi, dan $\Delta c / \Delta x$ adalah gradien konsentrasi (kimia).

Difusi juga dapat didorong oleh kecenderungan zat terlarut yang dibebankan untuk menurunkan gradien listrik.

2. Osmosis

Jika membran semipermeabel (yang permeabel terhadap air tetapi bukan zat terlarut) memisahkan air murni dari air dengan zat terlarut, molekul air akan berdifusi melintasi membran ke wilayah konsentrasi zat terlarut yang lebih tinggi. Tekanan hidrostatik yang diperlukan untuk menahan pergerakan molekul pelarut dengan cara ini adalah tekanan osmotik. Ini adalah salah satu sifat kolektif mendasar dari suatu larutan, yaitu tergantung pada jumlah daripada jenis partikel yang aktif secara osmotik dalam suatu larutan, yang mungkin berupa molekul lengkap atau ion terdisosiasi.

Tekanan osmotik dalam larutan ideal dipengaruhi oleh suhu dan volume:

$$P = nRT / V$$

di mana P adalah tekanan osmotik, n adalah jumlah partikel, R adalah konstanta gas, T suhu absolut, dan V volume. Jumlah partikel (n) dapat dihitung dengan mengkalikan (massa zat terlarut / berat molekul zat terlarut) dengan jumlah partikel di mana zat terlarut terdisosiasi. Namun, cairan tubuh bukan solusi ideal, karena interaksi antar ion mengurangi jumlah partikel yang bebas untuk mengerahkan efek osmotik. Total tekanan osmotik plasma adalah sekitar 5545 mm Hg.

3. Osmolalitas

Molalitas adalah jumlah mol (masing-masing mengandung 6×10^{23} partikel zat tertentu) hadir dalam 1 kg pelarut. Osmolalitas dapat digunakan untuk menggambarkan solusi yang mengandung banyak jenis partikel dan jumlah osmol (masing-masing mengandung 6×10^{23} dari semua jenis partikel yang hadir) hadir dalam 1 kg pelarut. Osmolalitas tubuh normal adalah 285 hingga 290 mOsm / kg dan sama dalam kompartemen intraseluler dan ekstraseluler karena pergerakan air bebas antar kompartemen yang akibatnya mencegah perkembangan gradien osmotik. Kontribusi terbesar terhadap osmolalitas plasma dibuat oleh natrium dan anionnya yang terkait, klorida dan bikarbonat.

Itu bisa diperkirakan dengan:

$$\text{Osmolalitas serum} = (2 \times \text{Na}) + (\text{glukosa} / 18) + (\text{urea} / 2,8)$$

di mana Na adalah konsentrasi natrium serum (mEq / L), glukosa adalah konsentrasi glukosa serum (mg / dL), urea adalah konsentrasi nitrogen urea darah (mg / dL), dan komponen $(2 \times \text{Na})$ mencerminkan keduanya Na dan anionnya yang terkait (terutama Cl^- dan HCO_3^-). Atau, osmolalitas dapat diukur dengan depresi titik beku plasma.

Osmolaritas adalah jumlah osmol zat terlarut per liter larutan; tidak seperti osmolalitas, ini mungkin dipengaruhi oleh perubahan suhu sebagai akibat dari efek peningkatan volume peningkatan suhu.

4. Tonisitas

Ini adalah osmolalitas efektif dari suatu larutan sehubungan dengan membran semipermeabel tertentu dan memperhitungkan zat terlarut yang tidak mengerahkan efek osmotik in vivo. Misalnya, Na^+ dan Cl^- tidak boleh melintasi membran sel secara bebas karena akan menyebabkan kekuatan osmotik yang efektif melintasi membran ini, sedangkan urea berdifusi bebas melintasi membran sel dan tidak akan menyebabkan efek osmotik di sini. Demikian pula, glukosa biasanya dimasukkan ke dalam sel oleh difusi difasilitasi yang difasilitasi insulin, sehingga osmole tidak efektif. Tonisitas penting dalam menentukan distribusi cairan in vivo melintasi membran sel dan dirasakan oleh osmoreseptor hipotalamus.

Hal ini dapat diperkirakan dengan mengalokasikan urea dan konsentrasi glukosa dari osmolalitas yang diukur.

5. Tekanan Onkotik

Tekanan onkotik adalah komponen tekanan osmotik total yang disebabkan oleh koloid, yaitu partikel berbobot molekul besar, terutama protein (albumin, globulin, fibrinogen). Dari total tekanan osmotik plasma yaitu 5545 mm Hg, 25 hingga 28 mm Hg disebabkan oleh tekanan onkotik plasma. Muatan negatif pada protein memiliki efek bersih mempertahankan sedikit Na^+ ion dalam plasma (efek Gibbs-Donnan), yang secara efektif meningkatkan tekanan onkotik di atas apa yang akan diprediksi oleh perhitungan berdasarkan murni pada konsentrasi protein. Sebagai protein plasma paling banyak, albumin bertanggung jawab atas 65% hingga 75% tekanan onkotik plasma.

Hambatan dan Distribusi Kompartemen Cairan

Volume dan komposisi masing-masing kompartemen fluida tergantung pada penghalang yang memisahkannya dari kompartemen tetangga.

1. Membran sel

Membran sel memisahkan kompartemen intraseluler dan ekstra seluler dan sebagai bilayer lipid tidak dapat dilakukannya oleh molekul hidrofilik besar dan partikel bermuatan seperti ion bebas. Selain oleh difusi pasif molekul tertentu, zat terlarut dapat melintasi membran sel dalam beberapa cara.

2. Protein Pembawa

Aktif Primer. Transport solusi terhadap gradien konsentrasi memerlukan energi dan karenanya secara langsung digabungkan ke hidrolisis adenosin trifosfat (ATP) — misalnya, oleh Na^+/K^+ -Adenosine triphosphatases (ATPases). Ini adalah mekanisme dasar dimana gradien konsentrasi ion dipertahankan, yang pada gilirannya mendorong berbagai proses biologis, termasuk gerakan air dan zat terlarut dan transmisi impuls listrik dalam jaringan yang mudah terbakar.

Transport Aktif Sekunder. Proses pengangkutan aktif sekunder menggunakan gradien konsentrasi yang diatur oleh ATPases untuk mengangkut zat terlarut yang

digerakkan oleh ion yang bergerak turun gradien konsentrasinya, biasanya Na^+ . Proses ini disebut ko-transport ketika zat terlarut juga bergerak ke bawah gradien konsentrasinya atau countertransport ketika zat terlarut dipindahkan terhadap gradien konsentrasinya.

3. Saluran terlarut.

Saluran zat terlarut memungkinkan pengangkutan zat terlarut lebih cepat daripada dengan ATPases atau difusi transmembran. Contohnya termasuk voltage-gated Na^+ saluran dan transporter glukosa GLUT1, yang ketika dimasukkan ke dalam membran plasma memungkinkan glukosa untuk melakukan perjalanan turun gradien konsentrasi. Proses ini disebut difusi difasilitasi.

4. Endositosis dan Eksositosis.

Proses endositosis dan eksositosis terlibat dalam pengangkutan protein besar dan polipeptida melintasi membran sel.

5. Endotelium Vaskular

Fungsi penghalang dari endotel pembuluh darah sangat relevan secara perioperatif karena peran utamanya dalam mempertahankan volume cairan intravaskular. Trauma jaringan pada pembedahan biasanya menyebabkan hilangnya volume intravaskular melalui kehilangan darah saat pembedahan atau pergeseran terkait peradangan ke kompartemen jaringan lainnya. Efek fisiologis cairan intravena yang diberikan untuk mengatasi kehilangan ini dan mempertahankan pengiriman oksigen jaringan yang memadai sangat tergantung pada penanganan cairan pada tingkat kapiler. Pemahaman tentang bidang ini telah disempurnakan oleh model dan teknik fisiologis eksperimental.

6. Struktur Kapiler.

Seperti yang ditunjukkan pada tabel 4, struktur kapiler bervariasi tergantung pada fungsi organ yang mendasarinya. Jenis kapiler yang paling umum adalah kapiler nonfenestrasi, terdiri dari membran basement kontinu dan satu lapisan sel endotel yang dihubungkan oleh persimpangan yang diselingi oleh jeda. Celah antar seluler ini adalah saluran utama untuk aliran cairan transkapiler. Aspek intravaskuler sel endotel

tertutup oleh jaringan glikosaminoglikan (GAG) yang terus-menerus, termasuk sindecan-1, asam hialuronat, dan glikogen, yang terkait dengan proteoglikan yang terikat membran; dan glikoprotein, bersama-sama membentuk lapisan glikokaliks endotel (EGL). EGL mencakup fenestrasi dan celah antar sel dan memiliki ketebalan hingga 1 μm . Selain fungsinya dalam mencegah adhesi trombosit dan leukosit, air dan elektrolit dapat bergerak bebas melintasi penghalang endotel vaskular melalui EGL dan kemudian celah antar sel atau melalui fenestrasi di kapiler yang lebih khusus. Protein sebelumnya dianggap dikeluarkan dari ISF pada tingkat sel endotel; Namun, sekarang tampaknya ini terjadi pada tingkat glikokaliks. Lapisan subglycocalyceal (SGL) mengandung cairan yang tidak mengandung protein; transportasi protein yang lebih lambat ke dalam ISF dapat terjadi di sel-sel endotelial oleh endositosis dan eksositosis dan melalui transportasi melalui sejumlah kecil pori-pori besar, membentuk gradien dalam konsentrasi protein dari kompartemen SGL ke ISF. Volume SGL mungkin sekitar 700 hingga 1000 mL; volume ini membentuk bagian dari volume intravaskular dan memiliki komposisi elektrolit dalam keseimbangan dengan plasma tetapi konsentrasi protein yang jauh lebih rendah karena pengecualian efektif molekul yang lebih besar oleh glikokaliks.

7. Fungsi Kapiler.

Pergerakan cairan melintasi membran kapiler pada awalnya dijelaskan oleh Starling dan kemudian disempurnakan. Gradien tekanan hidrostatik pada ujung arteriol kapiler, lebih besar dari gradien tekanan onkotik ke dalam, mengarah ke filtrasi bersih air ke dalam ISF. Sebagian besar air ini sebelumnya dianggap diserap kembali ke dalam ruang vaskular menuju ujung venular kapiler, di mana tekanan hidrostatik keluar lebih rendah dan gradien tekanan onkotik meningkat dengan pengecualian protein dari filtrat kapiler oleh kapiler. endotelium Air yang tidak diserap kembali oleh kapiler dikeluarkan dari ISF oleh limfatik.

Teknik eksperimental dan pemodelan yang lebih baru telah mengintegrasikan peran glikokaliks ke dalam persamaan Starling yang direvisi dan model pergerakan cairan kapiler yang diperbarui:

$$J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_{sg}])$$

dimana J_v adalah aliran transkapiler, K_f adalah koefisien filtrasi, P_c adalah tekanan hidrostatik kapiler, P_{saya} adalah tekanan hidrostatik interstitial, σ adalah koefisien refleksi (sejauh mana kecenderungan makromolekul untuk melewati penghalang endotel ditolak), π_c adalah tekanan onkotik kapiler, dan π_{sg} adalah tekanan onkotik subglyocalyx.

Perbedaan utama dan relevansi klinisnya adalah sebagai berikut:

- Pada kondisi tetap, kapiler kontinyu tidak menunjukkan reabsorpsi cairan ke arah ujung vena kapiler (aturan "tanpa penyerapan"). Namun, penyaringan kapiler diukur secara keseluruhan (J_v) jauh lebih sedikit daripada yang diprediksi oleh prinsip Starling, konsisten dengan gradien tekanan koloid yang lebih besar (COP) antara SGL dan kapiler (berlawanan filtrasi) daripada antara ISF dan kapiler. Volume filtrat yang lebih kecil dikembalikan ke sirkulasi oleh limfatik.
- Perbedaan plasma-SGL COP, bukan perbedaan plasma-ISF COP, mempengaruhi J_v . Namun, aturan tanpa serapan berarti bahwa peningkatan COP secara artifisial (misalnya dengan infus albumin) dapat mengurangi J_v tetapi tidak akan menyebabkan reabsorpsi cairan dari ISF ke dalam plasma.
- Pengecualian terhadap aturan tanpa serapan terjadi pada tekanan kapiler akut subnormal; periode transien transfusi dapat terjadi, terbatas pada sekitar 500 mL. Jika tekanan subnormal bertahan melebihi ini, J_v akan mendekati nol, tetapi reabsorpsi yang sedang berlangsung tidak terjadi. Infus koloid dalam pengaturan ini akan memperluas volume plasma, sedangkan infus kristaloid akan memperluas volume intravaskular total (plasma dan EGL); J_v akan tetap mendekati nol dalam kedua kasus sampai tekanan kapiler naik ke level normal atau supranormal.
- Pada tekanan kapiler supranormal, perbedaan COP dipertahankan dan J_v sebanding dengan perbedaan tekanan hidrostatik. Dalam pengaturan ini, infus koloid akan mempertahankan COP plasma tetapi meningkatkan tekanan kapiler lebih lanjut dan meningkatkan J_v . Infus kristaloid juga akan meningkatkan tekanan kapiler tetapi mengurangi COP plasma dan karenanya meningkatkan J_v pada tingkat yang lebih besar dari koloid.

Model distribusi cairan EGL yang direvisi, termasuk proposal bahwa efek volume intravaskular dari kristaloid dan koloid sebagian tergantung pada tekanan kapiler yang sudah ada sebelumnya (sensitivitas konteks), membantu menjelaskan beberapa temuan yang tampaknya bertentangan dalam penelitian cairan klinis.

Perbandingan Efek Volume Intravaskular Kristaloid dan Kolloid. Infus kristaloid telah dipikirkan untuk didistribusikan secara merata ke seluruh kompartemen ekstraseluler sebagai hasil dari penyaringan kapiler (J_v), menyisakan sekitar seperempat atau seperlima dari volume asli dalam volume darah yang bersirkulasi, sedangkan koloid diduga pada awalnya sebagian besar masih berada dalam volume intravaskular. Namun, banyak penelitian tentang efek cairan pada volume darah didasarkan pada pengenceran sel darah merah (RBC) dan perubahan hematokrit dan tidak memperhitungkan pengaruh volume SGL, dari mana sel darah merah dikeluarkan. Koloid juga dikecualikan dari SGL; dengan tetap dalam volume plasma, mereka akan memiliki efek pengenceran pada hematokrit dan tampaknya tetap dalam volume yang beredar. Kristaloid awalnya mendistribusikan seluruh plasma dan volume SGL. Akibatnya, efek dilusi RBC mereka kurang dari efek koloid. Ini sebelumnya telah ditafsirkan sebagai kristaloid meninggalkan kompartemen yang bersirkulasi dan memasuki ISF; namun, sebagian kristaloid yang diinfuskan akan tetap berada dalam volume darah dalam SGL. Selanjutnya, sensitivitas konteks bertanggung jawab untuk pengamatan bahwa pembersihan kristaloid dari kompartemen pusatnya (volume intravaskular) lebih lambat di bawah anestesi daripada pada subjek yang terjaga. Ini juga dapat menjelaskan mengapa jumlah kristaloid yang diperlukan untuk mendapatkan efek volume intravaskular yang serupa dengan koloid adalah dalam rasio 1,5:1 daripada yang diperkirakan 4:1. Nilai rasio ini dalam konteks perioperatif kurang jelas dan telah disimpulkan dari uji klinis besar pada pasien yang sakit kritis. Namun, itu mungkin lebih dekat dengan nilai-nilai yang diukur dalam penyakit kritis daripada nilai-nilai teoretis yang digunakan secara tradisional.

Kegagalan untuk Mengurangi Edema dengan Meningkatkan Tekanan Onkotik Kapiler. Hipoalbuminemia diakui dengan baik sebagai penanda keparahan penyakit pada penyakit kritis. Namun, pemberian albumin eksogen atau koloid lain untuk meningkatkan COP kapiler tidak mengurangi edema perifer atau paru, juga tidak meningkatkan hasil keseluruhan dalam sepsis. Aturan no-absorpsi dapat memberikan

penjelasan parsial, karena bahkan peningkatan gradien COP di dinding kapiler dengan pemberian albumin tidak akan menyebabkan reabsorpsi cairan dari jaringan edematous. Sekali lagi, penelitian sebelumnya menunjukkan pergeseran cairan yang jelas dari kompartemen interstitial ke intravaskular berdasarkan hematokrit yang berkurang setelah infus albumin tidak memperhitungkan peran potensial pematatan lapisan glikokaliks dan transfer cairan dari SGL ke volume plasma.

Akhirnya, pentingnya glikokaliks endotel disorot oleh penelitian yang menunjukkan bahwa degradasinya secara signifikan merusak fungsi sawar endotel. Serangkaian penghinaan fisiologis dapat menyebabkan cedera glikokaliks dan penumpukan, dengan munculnya heparin, chondroitin, dan asam hialuronat berikutnya dalam plasma. Ini termasuk peptida natriuretik (yang dapat dilepaskan dalam peningkatan volume intravaskular yang berlebihan), hiperglikemia, dan mediator inflamasi dirilis selama operasi, trauma, dan sepsis, seperti protein C-reaktif, bradykinin, dan tumor necrosis factor (TNF). Degradasi glikokaliks dapat memberikan kontribusi penting terhadap disfungsi endotel yang sudah ditandai dengan baik yang terlihat pada peradangan, di mana perubahan fenotipik terjadi pada sel endotel. Di sini, peningkatan jumlah pori-pori besar, dan pengurangan tekanan hidrostatis interstitial mendukung J_v , dengan peningkatan edema pada jaringan yang sesuai seperti paru-paru, otot, dan jaringan yang kendur. Fungsi glikokaliks yang terganggu selanjutnya akan mendukung J_v dan mengarah pada agregasi platelet endotel dan adhesi leukosit. Pemeliharaan integritas glikokaliks karena itu mendapatkan bunga sebagai target terapi dalam manajemen cairan perioperatif.

Kontrol Fisiologi Keseimbangan Cairan secara Keseluruhan

Dalam kesehatan, 60% dari kehilangan air setiap hari adalah melalui ekskresi urin, meskipun proporsi ini kurang ketika berkeringat dan kehilangan yang tidak masuk akal meningkat. Mekanisme kardiovaskular dan neuroendokrin ginjal terpadu berupaya mempertahankan homeostasis volume cairan sebagai respons terhadap tantangan perioperatif, seperti pengurangan asupan cairan oral, kehilangan darah, dan pemberian cairan IV.

Volume TBW dikendalikan oleh sistem sensor, kontrol pusat, dan efektor. Sensor-sensor tersebut adalah:

1. Osmoreseptor hipotalamus yang merespons perubahan tonisitas ECF
2. Baroreseptor tekanan rendah dalam vena besar dan atrium kanan yang merasakan tekanan vena sentral (CVP)
3. baroreseptor tekanan tinggi dalam sinus karotis dan lengkung aorta yang merasakan *mean arterial pressure*.

Input sensorik terintegrasi dalam hipotalamus, yang kemudian memicu peningkatan asupan air dari kehausan atau peningkatan output air melalui sekresi hormon antidiuretik (ADH, arginine vasopressin). Pelepasan haus dan ADH dapat dipicu oleh peningkatan tonisitas plasma, hipovolemia, hipotensi, dan angiotensin II. Pelepasan ADH juga dapat dirangsang oleh stres (termasuk operasi dan trauma) dan obat-obatan tertentu (misalnya, barbiturat). Asupan air biasanya tidak tergantung pada kehausan karena perilaku minum sosial; rasa haus bertindak sebagai mekanisme cadangan ketika asupan normal tidak memadai. ADH, diproduksi di hipotalamus dan dilepaskan dari hipofisis posterior, bekerja pada sel-sel utama dari saluran pengumpul ginjal, yang tanpa ADH relatif tidak tembus air. ADH bergabung dengan reseptor vasopresin 2 (V2) pada membran basolateral sel, memicu siklik adenosin monofosfat (cAMP) - pemasukan saluran air aquaporin 2 yang dimediasi ke dalam membran apikal. Hal ini menghasilkan reabsorpsi air menuruni gradien osmotik dan pembentukan urin pekat. diproduksi di hipotalamus dan dilepaskan dari hipofisis posterior, bekerja pada sel-sel utama dari saluran pengumpul ginjal, yang tanpa ADH relatif kedap air. ADH bergabung dengan reseptor vasopresin 2 (V2) pada membran basolateral sel, memicu siklik adenosin monofosfat (cAMP) - pemasukan saluran air aquaporin 2 yang dimediasi ke dalam membran apikal. Hal ini menghasilkan reabsorpsi air menuruni gradien osmotik dan pembentukan urin pekat. diproduksi di hipotalamus dan dilepaskan dari hipofisis posterior, bekerja pada sel-sel utama dari saluran pengumpul ginjal, yang tanpa ADH relatif kedap air. ADH bergabung dengan reseptor vasopresin 2 (V2) pada membran basolateral sel, memicu siklik adenosin monofosfat (cAMP) - pemasukan saluran air aquaporin 2 yang dimediasi ke dalam membran apikal. Hal ini menghasilkan reabsorpsi air menuruni gradien osmotik dan pembentukan urin pekat. memicu cAMP pemasukan saluran air aquaporin 2 yang dimediasi ke dalam membran apikal. Hal ini menghasilkan reabsorpsi air menuruni gradien osmotik dan pembentukan urin pekat.

Hal ini menghasilkan reabsorpsi air menuruni gradien osmotik dan pembentukan urin pekat.

1. Gangguan Akut dalam Volume Beredar

Variasi akut dalam volume intravaskular mengarah pada mekanisme kompensasi selama beberapa menit hingga beberapa jam dalam upaya untuk memperbaiki kelainan akut. Proses homeostatik yang terjadi sebagai respons terhadap kehilangan darah yang cepat ditujukan untuk meminimalkan perubahan dalam volume darah yang efektif (vasokonstriksi dan mobilisasi reservoir vena, autotransfusi terbatas dari ISF ke plasma, mengurangi produksi urin) dan mempertahankan output jantung dan tekanan artisial (takikardia, peningkatan inotropi, dan vasokonstriksi). Organ sensor untuk perubahan akut adalah baroreseptor tekanan rendah dan tekanan tinggi, dan perubahan awal dimediasi melalui peningkatan aliran simpatis. Vasokonstriksi ginjal menyebabkan berkurangnya volume filtrat dan mengaktifkan aksis renin-angiotensin-aldosteron (RAA). Renin dilepaskan dari sel juxtaglomerular dan membelah angiotensinogen untuk membentuk angiotensin I, yang dengan cepat dikonversi menjadi angiotensin II. Ini menginduksi aktivitas simpatis lebih lanjut, vasokonstriksi, pelepasan aldosteron dari korteks adrenal, dan produksi ADH hipotalamus. Hasil keseluruhan adalah peningkatan retensi garam dan air ginjal, peningkatan resistensi pembuluh darah perifer, dan peningkatan curah jantung. Dengan tidak adanya kehilangan yang berkelanjutan, respons tertunda terhadap kehilangan darah utama mengembalikan volume plasma dalam waktu 12 hingga 72 jam, meningkatkan sintesis protein plasma hati, dan mengembalikan jumlah RBC dengan eritropoiesis dalam 4-8 minggu.

Sebaliknya, infus cepat cairan ke orang dewasa yang sehat normovolemik mengarah pada peningkatan awal tekanan vena dan arteri dan curah jantung. Beberapa mekanisme bertindak cepat untuk membawa parameter kardiovaskular ini ke arah normal, termasuk venodilatasi yang dimediasi reseptor tekanan dan pengumpulan darah vena dan pengurangan resistensi vaskuler sistemik. Pada tingkat jaringan, respons autoregulatori menyebabkan vasokonstriksi arteriol untuk mempertahankan aliran darah konstan dalam menghadapi peningkatan tekanan perfusi. Beberapa mekanisme kemudian bertindak untuk mengembalikan volume sirkulasi ke normal. Proporsi cairan yang diinfuskan akan hilang akibat filtrasi kapiler, terutama jika cairan yang diinfuskan mengurangi COP. Stimulasi

baroreseptor tekanan rendah menyebabkan penurunan sekresi ADH hipofisis, memungkinkan diuresis, dan peregangan atrium menyebabkan pelepasan atrial natriuretic peptide (ANP), mendukung natriuresis. Lebih lanjut mekanisme ginjal independen-ADH meliputi keterlibatan glomerulotubular yang dihasilkan dari reduksi marginal pada COP plasma; ini dengan cepat meningkatkan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan mengurangi air tubulus proksimal dan Na^+ reabsorpsi, meningkatkan volume urin. Akhirnya, peningkatan tekanan darah arteri meningkatkan ekskresi kelebihan air dan garam (yaitu, natriuresis tekanan dan tekanan diuresis). Ini adalah mekanisme kontrol tekanan-volume, salah satu mekanisme utama untuk pemeliharaan jangka panjang volume darah normal. Namun, tekanan darah arteri perlahan-lahan dipulihkan oleh refleks kardiovaskular setelah hipervolemia akut. Diperlukan waktu beberapa hari untuk mengeluarkan larutan garam isotonik dosis 20 mL / kg sepenuhnya. Ekskresi kelebihan Na^+ dan air lebih tergantung pada proses pasif dan penekanan aksis RAA ini daripada aktivitas peptida natriuretik.¹² Kontras antara inefisiensi ini dan mekanisme cepat dan efektif untuk menangani pengurangan volume cairan dan Na^+ konten mencerminkan evolusi fisiologi dalam lingkungan dengan kekurangan garam dan ketersediaan air yang bervariasi; kelebihan Na^+ asupan adalah fitur dari diet modern.

2. Kontrol Jangka Panjang Volume Beredar Intravaskular

Model Guyton-Coleman adalah representasi pola dasar dari sirkulasi. Meskipun ada panggilan untuk memperbaiki pemodelan matematika kontrol jangka panjang tekanan darah arteri, itu tetap model yang paling banyak digunakan untuk menjelaskan kontrol kronis volume darah dan tekanan arteri. Dalam kesehatan, variasi jangka pendek dalam volume darah sangat kecil dan sistem kardiovaskular berperilaku sebagai sistem tertutup dengan tekanan arteri produk resistensi perifer, kepatuhan pembuluh darah, dan kurva Starling. Dalam pengaturan kronis atau dalam perubahan akut dalam volume darah, seperti dijelaskan sebelumnya, volume yang bersirkulasi akan bervariasi dan kesetaraan input dan output harus dikembalikan untuk menghindari retensi cairan kronis atau dehidrasi; dengan demikian, sirkulasi bertindak sebagai sistem terbuka. Ginjal adalah organ utama yang mengatur keseimbangan ini, sebagian besar melalui tekanan natriuresis dan diuresis. Memang, dalam pengaturan kronis, tekanan arteri subserves persyaratan ginjal untuk

mengeluarkan Na^+ tertelan⁺ dan air daripada hanya menjadi produk curah jantung, kepatuhan pembuluh darah, dan resistensi. Interpretasi baru-baru ini mengintegrasikan model Guyton-Coleman dengan pengamatan eksperimental. Dalam kesehatan, kurva tekanan-natriuresis relatif datar, dan kelebihan asupan garam dan air dapat diekskresikan tanpa kenaikan jangka panjang dalam volume sirkulasi atau tekanan darah. Dalam banyak model hipertensi kronis, mekanisme ekskresi ginjal diatur ulang sehingga natriuresis hanya terjadi pada tekanan arteri yang lebih tinggi dan air eksogen dan garam yang berlebihan menghasilkan tekanan darah yang lebih tinggi.

Fisiologi Elektrolit

1. Fisiologi Sodium

Na^+ adalah kation ekstraseluler dominan, dan bersama dengan anion lainnya yang menyumbang hampir semua zat terlarut secara osmotik dalam plasma dan cairan interstitial. Pergerakan air yang relatif bebas ke seluruh kompartemen fluida berarti Na^+ adalah penentu utama volume ECF. Total Na^+ pada tubuh sekitar 4000 mmol, di mana hanya 10% intraseluler. Gradien konsentrasi antara kompartemen intraseluler dan ekstraseluler (rasio 1:15) dipertahankan oleh ATPases dan sangat penting untuk fungsi jaringan yang tereksitasi, termasuk potensial aksi dan potensial membran, dan untuk penanganan zat terlarut ginjal.

Intake dari Na^+ biasanya jauh melebihi persyaratan minimum harian, yaitu 2 hingga 3 mEq / kg / hari saat lahir dan menurun menjadi 1 hingga 1,5 mEq / kg / hari pada usia dewasa. Na^+ secara aktif diserap dari usus kecil dan kolon di bawah pengaruh aldosteron dan adanya glukosa dalam lumen usus. Kehilangan didominasi oleh rute ginjal, dengan kontribusi kecil dari feses, keringat, dan kulit (masing-masing 10 mEq / hari). Na^+ secara bebas disaring di glomerulus, di mana 99,5% diserap kembali, terutama pada tubulus yang berkontraksi proksimal. Konsentrasi serum Na^+ dipertahankan dalam kisaran yang ketat (138-142 mEq / L) meskipun variasi yang luas dalam asupan air oleh sistem yang terlibat dalam kontrol volume sirkulasi yang diuraikan sebelumnya:

- Osmoreseptor hipotalamus: ADH release
- Sensing volume atrium: ANP release
- Aparatus juxtaglomerular (renal arteriolar baroreceptor dan penyaringan konten NaCl): Aktivasi RAA.

Ekskresi Na^+ total tubuh berlebih bergantung pada mekanisme pasif yang tidak efisien, khususnya efek tekanan-volume. Konsumsi garam berlebih jangka panjang dikombinasikan dengan konsumsi kalium rendah berkontribusi terhadap hipertensi, suatu kondisi yang tidak terlihat pada populasi dengan asupan garam harian kurang dari 50 mmol. Mekanisme ini melibatkan retensi garam ginjal dan ekspansi volume ekstraseluler awal (kemudian dimitigasi oleh natriuresis tekanan), dengan melepaskan faktor digitalis seperti endogen dan stimulasi Na^+ pompa, memajukan Na^+ ginjal penyimpanan. K^+ yang rendah dikombinasikan dengan aksi kronis faktor seperti digitalis menghambat sel otot polos pembuluh darah Na^+/K^+ ATPase, menghasilkan Na^+ intraseluler berlebih konten dan mengurangi intraseluler K^+ , kontraksi otot polos, dan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer.

2. Fisiologi Kalium

K^+ adalah kation intraseluler dominan dalam tubuh, dengan total isi tubuh sekitar 4000 mmol, 98% di antaranya adalah intraseluler, terutama di otot, hati, dan sel darah merah. Rasio ICF ke ECF K^+ Keseimbangan sangat penting dalam pemeliharaan potensi membran istirahat seluler, dan K^+ karena itu memiliki peran kunci dalam perilaku semua jaringan yang tereksitasi. Persyaratan harian mencerminkan usia dan pertumbuhan, dengan lebih banyak K^+ diperlukan pada tingkat metabolisme yang lebih tinggi. Bayi cukup bulan membutuhkan 2 hingga 3 mEq / kg / hari dan orang dewasa 1 hingga 1,5 mEq / kg / hari. Hampir semua K^+ diserap oleh usus, dan jumlah minimal diekskresikan dalam tinja. Penanganan akut dan kronis K^+ Karena itu harus mempertahankan K^+ plasma yang stabil konsentrasi dan potensial membran istirahat dalam menghadapi K^+ asupan yang besarnya sama dengan seluruh ECF K^+ kandungan. Potensi transmembran terutama tergantung pada permeabilitas K^+ , dengan K^+ jalan keluar terjadi melalui saluran ion ke gradien

konsentrasi. Ini meninggalkan anion intraseluler, dengan potensial transmembran negatif yang dihasilkan. Nilai istirahat potensi ini tercapai ketika kecenderungan K^+ untuk bergerak secara ekstraseluler sebagai akibat dari gradien konsentrasinya disesuaikan dengan kecenderungan K^+ untuk bergerak secara intraseluler karena gradien listrik.

Distribusi K^+ akut melibatkan pergeseran dalam K^+ antara ECF dan ICF, dilakukan oleh sistem transportasi ion di bawah pengaruh insulin, katekolamin, dan pH ECF. Selaput sel Na^+/K^+ ATPase mengeksport tiga Na^+ untuk setiap dua K^+ diimpor dan merupakan cara dimana gradien ion-ion ini dipertahankan. Insulin, dilepaskan setelah konsumsi K^+ -mengandung makanan, merangsang Na^+/H^+ antiporter, meningkatkan Na^+ intraseluler, yang kemudian dihapus oleh Na^+/K^+ ATPase dengan serapan seluler bersih K^+ . Sebaliknya, di hadapan hipokalemia, ekspresi otot rangka Na^+/K^+ ATPase berkurang, memungkinkan "kebocoran" K^+ dari ICF ke ECF. Katekolamin mengaktifkan β_2 -adrenoceptor, yang pada akhirnya merangsang Na^+/K^+ Aktivitas ATPase, mengarah pada peningkatan ICF K^+ , sebuah mekanisme yang menetralkan pelepasan K^+ dari sel otot selama latihan. PH ECF juga memiliki pengaruh pada K^+ penanganan. Kehadiran asam organik mineral (di mana anion asam tidak dapat berdifusi ke dalam sel) menyebabkan peningkatan seluler H^+ serapan dengan imbalan K^+ ion dengan konsekuensi peningkatan ECF K^+ . Asam organik (misal Asam laktat dan badan keton) lebih mampu berdifusi melintasi membran seluler dan H^+/K^+ pertukaran jauh lebih sedikit. Hiperkalemia dapat diamati dalam pengaturan klinis organik yang dihasilkan dari mekanisme alternatif, seperti defisiensi insulin dan hambatan osmotik pada ketoasidosis diabetik atau kegagalan produksi ATP untuk Na^+/K^+ ATPase dalam situasi yang ditandai oleh metabolisme anaerob dan asidosis laktat. Faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi ECF ke ICF K^+ keseimbangan meliputi aldosteron (yang pada tingkat tinggi dapat menginduksi K^+ intraseluler bergeser, di luar efek ginjalnya), keadaan hiperosmolar (hambatan tambahan K^+ bersama dengan eflux air), dan digoksin (menonaktifkan Na^+/K^+ ATPase dan dapat menyebabkan hiperkalemia).

Distribusi kronis K^+ melibatkan mekanisme ginjal. K^+ secara bebas disaring di

glomerulus, dan mengalami reabsorpsi besar yang tidak diregulasi di sepanjang tubulus proksimal, dengan hanya 10% hingga 15% mencapai nefron distal, di mana reabsorpsi atau sekresi dikendalikan dengan ketat. Ini terjadi terutama pada dua tipe sel yang ditemukan pada saluran pengumpul.

Sel Utama. Sel-sel utama mampu mengeluarkan K^+ di bawah gradien elektrokimia yang ditetapkan oleh basal Na^+/K^+ ATPases, yang mempertahankan Na intraseluler rendah⁺ konsentrasi (membantu Na^+ reabsorpsi dari tubulus melalui Na^+ saluran) dan K tinggi intraseluler⁺ konsentrasi (mendukung K^+ sekresi ke tubulus melalui K^+ saluran). Perilaku sel kepala sekolah dipengaruhi oleh hal-hal berikut:

- Aldosteron, disintesis dan dilepaskan oleh kelenjar adrenal sebagai respons terhadap peningkatan K^+ konsentrasi. Mineralokortikoid ini meningkatkan sintesis dan aktivitas kedua basal Na^+/K^+ ATPase dan luminal K^+ saluran untuk mendorong kemih K^+ sekresi.
- Tubular Na^+ pengiriman. Peningkatan Na tubulus distal⁺ konten mengarah ke Na yang lebih curam⁺ gradien konsentrasi dan peningkatan reabsorpsi sel utama Na^+ . Untuk mempertahankan electroneutrality dari cairan tubular, K^+ masuknya ke tubulus meningkat; ini sebagian bertanggung jawab untuk hipokalemia terkait dengan diuretik yang meningkatkan pengiriman Na^+ ke saluran pengumpul kortikal (tiazid dan loop diuretik). Sebaliknya, amilorida memblok luminal sel utama Na^+ saluran dan karena itu tidak mempengaruhi K^+ efflux di sini.

Sel Interkalasi. Selain basal Na^+/K^+ ATPases, sel-sel ini memiliki luminal H^+/K^+ ATPase yang mengeluarkan satu hidrogen ke tubulus untuk setiap K^+ diserap kembali. Rendah K^+ Pengaturan mengarah pada pengaturan antiporter luminal ini, menyerap kembali lebih banyak K^+ dengan mengorbankan kehilangan asam ginjal. Selain mekanisme yang melibatkan aldosteron dalam loop umpan balik, ada kemungkinan bahwa mekanisme umpan-maju juga ada untuk memodulasi K ginjal dengan cepat.⁺ penanganan saat K^+ dirasakan dalam sistem GI, bahkan sebelum plasma K^+ meningkat.

3. Fisiologi Kalsium

Disamping perannya dalam struktur tulang, di mana 98% dari kalsium tubuh (Ca^{2+}) disimpan, Ca^{2+} adalah salah satu kurir kedua intraseluler tubuh yang paling penting, memainkan peran kunci dalam kontraksi otot, transmisi neuromuskuler, pembelahan dan pergerakan sel, dan jalur oksidatif. Ca^{2+} intraseluler entri mungkin memiliki efek langsung pada kontraksi otot jantung dan tulang misalnya, mengarah pada pelepasan neurotransmitter atau mendorong pelepasan Ca^{2+} dalam skala besar lebih lanjut. Ca^{2+} dari cadangan intraseluler (Ca^{2+} yang diinduksi $^{2+}$ melepaskan). Gradien ECF-ke-ICF besar dari Ca^{2+} dipertahankan oleh ATPases, dan Ca^{2+} sitoplasma bebas kadar dijaga tetap rendah dengan memompa ke dalam retikulum sarkoplasma. Peningkatan Ca^{2+} konsentrasi terjadi sebagai akibat dari kegagalan energi seluler dan gangguan Ca^{2+} transportasi adalah mediator kunci dari jalur kematian sel. Ca^{2+} juga memainkan peran kunci dalam koagulasi dengan menghubungkan faktor koagulasi dengan membran plasma bermuatan negatif dari platelet yang teraktivasi.

Mekanisme homeostatis mempertahankan serum kalsium dengan konsentrasi antara 4,5 dan 5 mEq / L (8,5-10,5 mg / dL), sebagian besar di bawah pengaruh vitamin D dan hormon paratiroid (PTH). Ca^{2+} dirasakan oleh domain ekstraseluler dari reseptor G-coupled yang diekspresikan pada sel paratiroid (Ca^{2+} / Mg^{2+} -sensing receptor), menghambat pelepasan PTH. Ketika Ca^{2+} tingkat menurun, PTH dirilis dengan cepat dengan tindakan berikut:

- Merangsang resorpsi tulang osteoklas, melepaskan Ca^{2+} ke dalam ECF
- Merangsang reabsorpsi kalsium tubulus distal
- Merangsang konversi ginjal dari 25- (OH) -vitamin D menjadi 1,25- (OH) $_2$ -vitamin D (calcitriol, metabolit vitamin D paling aktif)

Pembuatan vitamin D aktif melibatkan pembentukan cholecalciferol di kulit selama paparan sinar ultraviolet, yang kemudian mengalami hidroksilasi hati menjadi 25-hidroksi-kalsiferol, kemudian hidroksilasi ginjal di bawah pengaruh PTH menjadi 1,25-dihydroxycalciferol Seperti PTH, ini merangsang resorpsi tulang osteoklastik dan juga merangsang penyerapan Ca^{2+} dari saluran GI.

Ca^{2+} homeostasis saling terkait dengan anion lainnya. Secara khusus, magnesium juga dapat memodulasi tingkat PTH, dan hipokalsemia dan

hipomagnesemia sering hidup berdampingan. Homeostasis fosfat (PO_4^{3-}) secara efektif merupakan kebalikan dari Ca^{2+} (misalnya, hidrosilasi ginjal vitamin D dihambat oleh hiperfosfatemia), dan dalam kesehatan produk (kalsium \times fosfat) dijaga relatif stabil. Peningkatan produk (kalsium \times fosfat) dapat terlihat pada penyakit ginjal kronis lanjut dan berhubungan dengan deposisi tulang ektopik.

Sekitar 50% dari Ca yang beredar $^{2+}$ dalam bentuk terionisasi yang aktif secara biologis (40% sisanya terikat pada protein, terutama albumin dan globulin, dan 10% dikomplekskan ke anion seperti HCO_3^- , sitrat, sulfat, PO_4^{3-} , dan laktat). Hipoalbuminemia menurunkan total Ca serum $^{2+}$ tetapi kurang berpengaruh pada bentuk terionisasi yang penting secara biologis. Untuk menghitung total Ca yang dikoreksi $^{2+}$ konsentrasi, 0,8 mg / dL ditambahkan per 1 g / dL penurunan konsentrasi albumin di bawah 4 g / dL. Tingkat pengikatan albumin-protein dipengaruhi oleh pH, dengan asidemia mengurangi ikatan protein dan meningkatkan fraksi terionisasi. Ca terionisasi $^{2+}$ naik sekitar 0,1 mEq / L per 0,1 penurunan pH. Mengingat perkiraan sifat total Ca yang dikoreksi $^{2+}$, Ca terionisasi yang aktif secara biologis $^{2+}$ harus diukur kapan bisa jadi. Spesimen idealnya harus diambil tanpa tourniquet (tidak berbusana), karena asidosis lokal meningkatkan fraksi terionisasi.

4. Fisiologi Magnesium

Mg^{2+} memiliki beragam aksi seluler, termasuk modulasi aktivitas saluran ion dan sebagai komponen penting dari produksi ATP dan hidrolisis. Ini terutama anion intraseluler, meskipun sebagian besar terletak di dalam organel, terikat pada fosfolipid, protein, dan asam nukleat. Mg terionisasi dalam sitoplasma dan ECF rendah (0,8-1,2 mM), dan gradien konsentrasi kimia jauh lebih sedikit daripada anion lainnya. Dari total tubuh Mg^{2+} , 50% ada di dalam tulang, 20% di dalam otot, dan sisanya di hati, jantung, dan jaringan lainnya. Hanya 1% berada dalam ECF, dan kadar plasma normal dapat dipertahankan dalam menghadapi total Mg tubuh $^{2+}$ deplesi. Dalam plasma, total Mg^{2+} konsentrasi 1,5 hingga 2,1 mEq / L, di mana sekitar 25% terikat protein (sebagian besar albumin), 65% dalam bentuk terionisasi yang aktif secara biologis, dan sisanya kompleks menjadi fosfat, sitrat, dan anion lainnya. Pengukuran Mg terionisasi $^{2+}$ dapat dilakukan, meskipun koreksi diperlukan untuk gangguan dari Ca^{2+} ion. Peran kunci Mg^{2+} (Tabel 47.5) menyoroti

beragamnya aplikasi klinis ketika diberikan secara eksogen dan berasal dari tiga tindakan seluler berikut ini:

1. Metabolisme energi: Mg^{2+} diperlukan untuk reaksi fosforilasi ATP, berinteraksi dengan dua PO luar-kelompok ATP. Mg^{2+} intraseluler defisiensi karena itu merusak sistem enzim apa pun yang menggunakan PO energi tinggi-ikatan, seperti metabolisme glukosa.
2. Produksi nukleotida dan protein: Mg^{2+} bertindak sebagai kofaktor dalam setiap langkah transkripsi dan replikasi DNA dan messenger RNA (mRNA) terjemahan.
3. Transportasi ion: dengan mendukung aktivitas ATPases pemompaan ion, Mg^{2+} membantu mempertahankan gradien elektrokimia membran yang normal, menstabilkan membran sel dan organel secara efektif. Selain itu, efek pada saluran ion mendasari salah satu fungsi inti Mg^{2+} , yaitu antagonisme kompetitif fisiologis dari Ca^{2+} . Ini dimediasi melalui penghambatan Ca^{2+} tipe-L saluran dan modifikasi lokal ekstraseluler dari potensi membran, mencegah masuknya intracytoplasmic dari Ca^{2+} dari ECF dan toko retikulum sarkoplasma intraseluler. Mg^{2+} juga secara efektif memusuhi N-metil-DL-aspartate (NMDA) di dalam sistem saraf pusat, mengurangi Ca^{2+} entri oleh saluran ion tertentu. Efek-efek ini menghasilkan penghambatan beragam tindakan selular jaringan yang bersemangat, termasuk pelepasan neurotransmitter, kontraksi otot, alat pacu jantung dan aktivitas potensial aksi, dan transmisi sinyal nyeri.

Mg^{2+} diserap dari saluran GI oleh sistem dan difusi pasif, dalam jumlah berbanding terbalik dengan jumlah yang dicerna. Ekskresi melalui saluran GI (~60% dari jumlah yang dicerna) dan ginjal. Beberapa persen disaring secara bebas di glomerulus, dan reabsorpsi tubulus proksimal minimal, dengan 60% hingga 70% diserap kembali pada loop menaik yang tebal dari Henle dan 10% diserap kembali di bawah regulasi di tubulus distal. Peraturan total tubuh Mg^{2+} tingkat oleh pengambilan GI dan kontrol ekskresi ginjal tidak di bawah kendali loop umpan balik hormonal yang jelas. Meskipun banyak faktor yang dapat mempengaruhi Mg^{2+} reabsorpsi (terutama PTH tetapi juga kalsitonin, glukagon, keseimbangan asam-basa, Ca^{2+} dan K^+ kadar), penentu utama adalah Mg^{2+} konsentrasi plasma, dirasakan oleh Ca^{2+}/Mg^{2+} -sensor reseptor hadir pada aspek basal dari sel loop menaik tebal.

Pengaruh lain dapat mengubah keseimbangan distribusi magnesium intraseluler-ekstraseluler. Katekolamin, bertindak oleh adrenoreseptor α dan β , dan glukagon mengarah pada ekstrusi magnesium dari penyimpanan intraseluler. Meskipun model eksperimental telah menunjukkan bahwa stimulasi adrenergik dapat meningkatkan serum Mg^{2+} konsentrasi, penurunan Mg serum $^{2+}$ konsentrasi sebenarnya terjadi setelah stresor seperti operasi, trauma, luka bakar, dan sepsis. Ini mungkin karena fase selanjutnya dari penyerapan seluler yang digerakkan oleh katekolamin setelah Mg awal $^{2+}$ penghabisan.

5. Fisiologi Fosfat

PO_4^{3-} adalah anion intraseluler paling banyak dan membantu membentuk beberapa molekul biologis paling penting, termasuk ATP, DNA, dan RNA, membran fosfolipid, 2,3-difosfoglisarat (2,3-DPG), dan hidroksiapatit dalam tulang. PO_4^{3-} Oleh karena itu diperlukan untuk metabolisme energi, pensinyalan sel melalui reaksi fosforilasi, replikasi sel dan sintesis protein, integritas membran, dan O_2 pengiriman. Selain itu, PO_4^{3-} sistem penyangga adalah salah satu buffer intraseluler kunci. Dari total fosfor tubuh, 80% hingga 90% disimpan dalam tulang, dengan sisanya di intraseluler (jaringan lunak dan eritrosit) dan kompartemen cairan ekstraseluler. Fosfat anorganik plasma normal dipertahankan pada 3 sampai 5 mg / dL, dan pada pH normal, 80% ada di divalen (HPO_4^{2-}) daripada monovalen ($H_2PO_4^-$) bentuk. Plasma fosfat juga termasuk fosfat lipid dan ester fosfat organik. PO paling intraseluler $^{43-}$ organik.

Asupan harian khas PO_4^{3-} (~1 g) melebihi persyaratan metabolis, namun 70% diserap, yang mengarah ke peningkatan post-prandial dalam serum PO_4^{3-} tingkat yang cepat ditangani dengan peningkatan ekskresi ginjal. Penyerapan GI terjadi terutama oleh difusi paracellular dan tidak diregulasi kecuali PO_4^{3-} konsumsi berkurang, ketika vitamin D dan stimulasi transaktif aktif PTH campur.^{32,33} PO anorganik plasma $^{43-}$ secara bebas disaring di glomerulus, 80% di antaranya diserap kembali dalam tubulus proksimal dan jumlah yang lebih kecil di tubulus distal. Reabsorpsi tubulus proksimal adalah melalui Na^+ cotransporter independen, ekspresi dan aktivitas yang berada di bawah pengaruh PTH dan PO_4^{3-} pemasukan. 3-

Pengaturan PO normal⁴ Kadar dimediasi terutama oleh sistem PTH dan vitamin D. PO plasma rendah⁴³-level merangsang aktivitas 1-hidroksilase, dengan pembentukan vitamin D aktif (1,25-dihydroxycalciferol), yang meningkatkan PO GI dan ginjal⁴³-penyerapan. Sebaliknya, pelepasan PTH (distimulasi oleh pengurangan Ca plasma²⁺) mengurangi PO ginjal⁴³-reabsorpsi. PO⁴³-kadar plasma juga dapat dikurangi dalam jangka pendek dengan serapan seluler sebagai respons terhadap aktivitas dopamin dan adrenergik serta alkalosis dan faktor usus (fosfatonin) yang dilepaskan sebagai respons terhadap peningkatan PO₄³⁻ usus.

6. Fisiologi Klorida

Sebagai elektrolit kedua terbanyak di kompartemen ekstraseluler, klorida (Cl⁻) memiliki peran kunci dalam mempertahankan osmolalitas plasma, menjaga netralitas listrik, dan status asam-basa (dijelaskan oleh model Stewart, lihat diskusi selanjutnya). Nilai plasma normal adalah 97 hingga 107 mEq / L; Cl⁻ Oleh karena itu bertanggung jawab atas hampir sepertiga dari plasmaitas plasma dan dua pertiga dari muatan negatif plasma. Kebanyakan Cl⁻ asupan berasal dari NaCl diet, dan saluran GI menyerap dan mengeluarkan sejumlah besar Cl⁻, terutama sebagai asam hidroklorat lambung, tetapi juga di seluruh lumen usus. Seluler Cl⁻ sekresi menyebabkan pergerakan paraselular Na⁺ ke dalam lumen, dengan air bergerak turun gradien osmotiknya untuk membentuk sekresi GI. Cl⁻ ekskresi terutama ginjal, sebagian besar di tubulus proksimal oleh reabsorpsi pasif atau cotransport. Kontrol Cl yang lebih teratur⁻ ekskresi dilakukan di sel interkalasi nefron distal di bawah pengaruh keseimbangan asam-basa plasma dengan pertukaran HCO₃⁻ untuk Cl⁻.

Terapi Cairan

Mengingat beragamnya efek fisiologis dari cairan yang diberikan, dan volume yang berpotensi besar yang dapat diberikan secara perioperatif, mereka harus dipertimbangkan sebagai obat dengan indikasi, perhatian, dan efek samping tertentu. Banyak cairan yang tersedia saat ini dikembangkan beberapa dekade yang lalu dan memasuki praktik klinis tanpa analisis ketat tentang manfaat klinisnya, atau pengetahuan tentang efeknya pada tingkat organ atau seluler. Cairan koloid yang lebih baru telah disetujui oleh pihak yang berwenang dan memasuki penggunaan

klinis yang luas berdasarkan pada tingkat keberhasilan yang relatif kecil. Dalam beberapa kasus, masalah keamanan seperti dampak disfungsi ginjal yang berhubungan dengan koloid hanya disorot oleh banyak uji coba kemudian cukup memadai. Komposisi cairan yang tersedia ditunjukkan dalam Tabel 47.6, meskipun tidak semua cairan tersedia di semua negara.

Kristaloid

Kristaloid adalah larutan elektrolit dalam air. Mereka dapat diklasifikasikan berdasarkan tonisitas setelah infus atau komposisi keseluruhannya. Kristaloid yang mengandung elektrolit yang ditemukan dalam plasma dan buffer seperti laktat atau asetat dapat disebut sebagai larutan seimbang. Kristaloid diindikasikan untuk penggantian air dan elektrolit tetapi juga dapat digunakan untuk ekspansi volume. Konsep konvensional kompartemen fluida menyatakan bahwa elektrolit yang diinfuskan akan menyebar secara bebas ke seluruh ECF, air akan mengikuti gradien osmotik, dan hasil bersihnya adalah distribusi kristaloid yang diinfuskan di seluruh ECF, dengan hanya 20% yang tersisa di kompartemen intravaskular. Ini ditantang oleh uji klinis besar dan pengetahuan terkini tentang penanganan cairan mikrovaskuler (lihat bagian Endotelium Vaskular), yang menunjukkan bahwa kristaloid isotonik mungkin memiliki efek ekspansi volume intravaskular yang lebih besar daripada ini, terutama pada pasien dengan tekanan hidrostatis kapiler rendah. Studi tentang kinetika volume telah mengkuantifikasi redistribusi kristaloid dari volume sentral (intravaskuler) ke volume perifer yang lebih besar (total ekstraselular). Mungkin hingga 70% infus kristaloid tetap berada di kompartemen intravaskular pada akhir 20 menit.

infus terus menerus, menurun hingga 50% setelah 30 menit. Namun demikian, lebih banyak cairan pada akhirnya akan disaring keluar dari kapiler dengan kristaloid daripada dengan koloid, karena efek koloid pada tekanan onkotik. Pasien yang diresusitasi dengan kristaloid memiliki keseimbangan cairan yang lebih positif untuk efek ekspansi volume yang sama. Edema jaringan dapat meningkat pada jaringan yang sesuai seperti paru-paru, usus, dan jaringan lunak, terutama ketika larutan kristaloid dimasukkan ke dalam subyek normovolemik. Infus kristaloid volume besar juga dapat dikaitkan dengan keadaan hiperkoagulabel yang disebabkan oleh pengenceran faktor antikoagulan yang bersirkulasi; signifikansi klinisnya saat ini tidak diketahui.

1. Solusi Saline

0,9% Sodium Chloride. Salah satu kristaloid yang paling sering diberikan adalah larutan NaCl 0,9%, namun tidak jelas secara historis bagaimana ia masuk dalam praktik klinis rutin. Meskipun banyak kristaloid yang diperiksa untuk penggunaan klinis in vivo selama 1800-an memiliki komposisi yang lebih dekat dengan plasma, Hamburger dipastikan menggunakan percobaan lisis sel darah merah in vitro bahwa 0,9% adalah konsentrasi NaCl yang isotonik dengan plasma manusia. Oleh karena itu, saline 0,9% pada awalnya tidak dikembangkan dengan tujuan pemberian in vivo, namun telah memasuki penggunaan klinis yang luas meskipun memiliki Na^+ dan Cl^- Konsentrasi jauh melebihi plasma. Osmolaritasnya, dihitung sebagai jumlah zat terlarut yang ada, sedikit lebih tinggi dari plasma, meskipun osmolalitas (diukur dengan titik beku depresi) adalah 285 mOsm / kg, sangat mirip dengan plasma. Perbedaan ini mencerminkan perilaku solusi nonideal. Kedua ion tetap dalam ECF setelah infus, dan dapat dikatakan isotonik-yaitu, dari osilasi efektif yang serupa dengan plasma sehubungan dengan membran sel.

Infus 2L 0,9% NaCl menyebabkan peningkatan volume ECF, penurunan dilusi hematokrit dan albumin, peningkatan Cl^- dan K^+ konsentrasi, dan penurunan plasma HCO_3^- . Perluasan ECF lebih konsisten daripada dengan solusi kristaloid seimbang. Meskipun kedua cairan menginduksi diuresis, 0,9% NaCl memiliki onset kemudian dan kelebihan garam dan air dapat memakan waktu beberapa hari bahkan untuk subjek yang sehat untuk dikeluarkan.

Infus NaCl 0,9% menyebabkan asidosis metabolik hiperkloremik dan penurunan perfusi ginjal. Meskipun perbedaan penting dalam hasil klinis pada populasi bedah tidak jelas, dalam populasi perawatan kritis yang lebih luas insiden peningkatan cedera ginjal dan kebutuhan untuk terapi penggantian ginjal terlihat bila dibandingkan dengan penggunaan Cl^- yang lebih rendah. Pada sukarelawan sehat, infus salin volume besar (50 mL / kg) menyebabkan ketidaknyamanan perut, mual, dan muntah.

Efek samping ini berarti bahwa volume saline yang diberikan secara perioperatif harus dibatasi, kecuali ada indikasi yang kuat seperti berikut:

- Situasi di mana Na^+ meningkat plasma mungkin bermanfaat, seperti di hadapan edema serebral.

- Na yang sudah ada sebelumnya⁺ atau Cl⁻ total penipisan tubuh, seperti obstruksi saluran keluar gas (lihat diskusi selanjutnya). Namun, NaCl 0,9% tidak cocok untuk pengobatan hiponatremia akut, karena memiliki sedikit efek pada Na plasma.⁺ level dalam situasi ini.

Saline Hipertonik. Solusi 1,8%, 3%, dan 7,5% NaCl tersedia. Penggunaannya meliputi:

Perluasan volume plasma: Sifat hipertonik dari solusi ini menarik air keluar dari komponen intraseluler dan ke dalam volume ekstraseluler (termasuk plasma) dan karenanya dapat mencapai ekspansi volume plasma sambil meminimalkan volume cairan yang diberikan. Meskipun belum diteliti secara luas, penggunaan saline hipertonik untuk resusitasi trauma, khususnya pada fase pra-rumah sakit, belum menunjukkan manfaat yang meyakinkan. Bahkan, satu percobaan besar tidak menunjukkan peningkatan hasil dan dihentikan lebih awal.

- Koreksi hipoosmolar hyponatremia (lihat diskusi selanjutnya)
- Pengobatan peningkatan tekanan intrakranial: Peningkatan osmolalitas plasma mengurangi edema serebral dan menurunkan tekanan intrakranial. Saline hipertonik mungkin lebih unggul daripada manitol dalam hal ini. Namun, saline hipertonik yang digunakan pada awal cedera otak traumatis tanpa sepengetahuan tekanan intrakranial belum terbukti bermanfaat dalam uji klinis.

Pada konsentrasi NaCl lebih besar dari 7,5%, larutan ini dapat menyebabkan kerusakan endotel; memang, 11,7% NaCl dapat digunakan sebagai agen sclerosant dan karenanya harus diberikan ke dalam vena sentral.

2. Solusi Kristaloid Seimbang

Solusi kristaloid intravena pada awalnya digunakan secara klinis untuk pengelolaan kolera pada tahun 1832 oleh O'Shaughnessy dan Latta. Solusi awal lebih dekat cocok dengan komposisi plasma fisiologis daripada larutan NaCl dan mengandung 134 mEq / L Na⁺, 118 mEq / L Cl⁻, dan 16 mEq / L HCO₃⁻. Namun, minat klinis pada solusi yang lebih seimbang berkurang sampai Hartmann pada tahun 1932 menggunakan modifikasi laktasi dari solusi Ringer untuk pasien anak dengan asidosis yang terkait dengan hipovolemia dan gagal hati dan ginjal. Pada saat ini, solusi NaCl sudah digunakan untuk resusitasi dari perdarahan dan trauma.

Saat ini tersedia solusi kristaloid seimbang yang memiliki osmolaritas keseluruhan lebih rendah dari 0,9% NaCl, dengan Na lebih rendah⁺ konsentrasi dan Cl jauh lebih rendah⁻ konsentrasi (lihat Tabel 47.6). Pengurangan kandungan anionik dikompensasi oleh penambahan buffer anionik organik yang stabil seperti laktat, glukonat, atau asetat. Osmolalitas yang terukur dari solusi seimbang (265 mOsm / kg) sedikit lebih rendah dari plasma, dan karena itu hipo-tonik ringan. Distribusi kompartemen cairan dari larutan seimbang menyerupai kristaloid lain. Setelah pemberian, buffer dimetabolisme untuk menghasilkan HCO₃⁻ dalam jumlah yang sama dengan masuk ke dalam siklus asam sitrat. Laktat berjalan terutama oksidasi hati atau glukoneogenesis untuk menghasilkan HCO₃⁻ pada tingkat maksimum sekitar 200 mmol / jam. Asetat biasanya hadir dalam jumlah jejak dalam plasma (0,2 mM), karena cepat teroksidasi oleh hati, otot, dan jantung untuk menghasilkan HCO₃⁻ pada pergantian maksimum 300 mmol / jam, di luar itu intervensi kinetika orde nol. Sebagian kecil dapat dikonversi menjadi asetoasetat. Metabolisme glukonat kurang ditandai dengan baik dalam hal lokasi dan kinetika, tetapi diubah menjadi glukosa dengan masuknya berikutnya ke dalam siklus asam. Meskipun kristaloid yang seimbang dapat dikonstruksikan dengan HCO₃⁻ sebagai anion utama, ini dibatasi oleh dua faktor. Pertama, HCO₃⁻ bereaksi dengan air membentuk CO₂, yang dapat berdifusi dari sebagian besar bahan kemasan. Ini telah diatasi oleh beberapa produk, meskipun ketersediaannya terbatas. Kedua, perubahan pH diinduksi oleh kehadiran HCO₃⁻ dapat menyebabkan presipitasi Ca²⁺ (dan Mg²⁺) jika ada.

Ekskresi kelebihan air dan muatan elektrolit dengan kristaloid yang seimbang lebih cepat daripada dengan saline isotonik. Hal ini disebabkan oleh penurunan sementara dalam tonisitas plasma setelah infus, yang menekan sekresi ADH dan memungkinkan diuresis sebagai respons terhadap peningkatan volume sirkulasi intravaskuler. Kristaloid yang seimbang tidak mengurangi SID plasma ke tingkat yang sama dengan larutan NaCl dan karenanya tidak menyebabkan asidosis; HCO₃⁻ Konsentrasi dipertahankan atau sedikit meningkat.

Beberapa efek negatif potensial telah diidentifikasi dengan solusi kristaloid seimbang. Solusi Ringer Laktat mengandung rasemat (d- dan l-) laktat, meskipun d-laktat hanya ditemukan dalam jumlah jejak in vivo.

Kekhawatiran bahwa dosis besar laktat dapat dikaitkan dengan toksisitas ensefalopati dan jantung pada pasien dengan gagal ginjal belum dikonfirmasi dalam penelitian pada manusia di tingkat plasma yang dapat dicapai dengan solusi Ringer laktat rasemik. Metabolisme laktat tampaknya hampir secepat itu laktasi. Ketergantungan pada metabolisme hati sebagian besar laktat yang diinfuskan berarti bahwa solusi laktasi harus dihindari pada gagal hati yang parah. Kekhawatiran atas efek negatif dari asetat eksogen berlebih telah dibangkitkan pada pasien yang menerima dialisis dengan dialisis berbasis asetat. Efek proinflamasi, depresan miokard, vaskuler, dan hipoksemia yang meningkatkan kadar asetat tinggi bermanifestasi sebagai mual, muntah, sakit kepala, dan ketidakstabilan kardiovaskular dan telah menyebabkan pengangkatan asetat dari cairan dialisis kontemporer. Perputaran asetat terbatas pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir dan dengan adanya substrat lain untuk oksidasi misalnya, selama asidosis laktat atau proteolisis. Oleh karena itu mungkin bahwa pasien yang sakit kritis atau pasien dengan penyakit ginjal lanjut dapat menunjukkan intoleransi biokimia asetat, meskipun kemungkinan ini belum dieksplorasi pada pasien yang menerima kristaloid seimbang berbasis asetat. Tidak seperti asetat, lebih sedikit yang diketahui tentang efek cairan yang mengandung glukonat. Memang, area ini memerlukan investigasi pada tingkat seluler, organ, dan seluruh organisme, terutama karena data dalam penelitian pada hewan menunjukkan hasil yang lebih buruk dan peningkatan laktat dalam model perdarahan yang terlambat ketika kristaloid yang mengandung asetat / glukonat dibandingkan dengan larutan Ringer laktasi atau isotonik saline untuk resusitasi.

3. Solusi Dextrose

Solusi Dextrose memiliki dua indikasi utama berikut dalam pengaturan perioperatif:

1. Sebagai sumber air bebas: Infus dekstrosa 5% secara efektif mewakili pemberian air bebas. Osmolalitas *in vitro* menyerupai plasma sehingga infus tidak menyebabkan hemolisis, tetapi segera setelah pemberian, dekstrosa diambil ke dalam sel di hadapan insulin, meninggalkan air bebas. Solusi ini karenanya hipotonik berkenaan dengan membran sel dan secara berlebihan dapat mencairkan elektrolit plasma dan osmolalitas. Oleh karena itu mereka harus digunakan dengan hati-hati pada periode pasca-operasi, di mana sindrom relatif sekresi hormon antidiuretik (SIADH) yang tidak tepat menyebabkan retensi air, meningkatkan risiko hiponatremia (lihat diskusi

selanjutnya). Namun demikian, dalam volume yang dikontrol dengan hati-hati dan dengan pemantauan elektrolit serum secara teratur, mereka adalah sumber air bebas yang berguna untuk kebutuhan pemeliharaan pasca operasi, terutama jika dikombinasikan dengan konsentrasi NaCl yang rendah. Solusi Dextrose kurang cocok untuk ekspansi volume plasma intravaskular, karena air dapat bergerak di antara semua kompartemen cairan, dan volume yang sangat kecil tetap di ruang intravaskular.

2. Sumber substrat metabolik: Meskipun kandungan kalori 5% dekstrosa tidak memadai untuk mempertahankan kebutuhan nutrisi, konsentrasi yang lebih tinggi memadai sebagai substrat metabolik, seperti 4000 kCal / L untuk 50% glukosa. Larutan glukosa juga dapat digunakan bersama dengan insulin IV untuk pasien diabetes untuk mengurangi risiko hipoglikemia, seperti 10% dekstrosa pada 75 mL / jam.

Koloid

Koloid didefinisikan sebagai molekul besar atau partikel ultramatskopi dari zat nonkristalin homogen yang disebarkan dalam zat kedua, biasanya saline isotonik, atau kristaloid yang seimbang. Partikel-partikel ini tidak dapat dipisahkan dengan penyaringan atau sentrifugasi. Meskipun tidak semua solusi tersedia di semua negara, yang di produksi termasuk koloid semisintetik dan turunan plasma manusia. Koloid semisintetik memiliki kisaran ukuran molekul (polydispersed) berbeda dengan larutan albumin manusia, yang mengandung lebih dari 95% molekul albumin dengan ukuran seragam (monodispersed). Molekul koloid di atas 70 kDa terlalu besar untuk melewati glikokalik endotel dan dikeluarkan dari lapisan subglycocalyx, jadi volume distribusi awal mereka adalah volume plasma (bukan seluruh intravaskular) (lihat diskusi tentang endotel vaskular). Berbeda dengan larutan elektrolit murni, koloid memiliki COP yang lebih tinggi dan meminimalkan filtrasi transkapiler, terutama pada tekanan hidrostatik kapiler rendah. Ini memaksimalkan potensi efek ekspansi volume intravaskular plasma mereka. Namun, pada tekanan kapiler normal atau supranormal, tekanan hidrostatik akan meningkat dan filtrasi transkapiler akan terjadi. Selain itu, molekul koloid dapat hilang dari peredaran dalam beberapa cara - melalui penyaringan di kapiler yang fungsi penghalangnya terganggu oleh penumpukan glikokaliks atau pembentukan pori sel endotel dalam peradangan atau stressor lainnya, oleh filtrasi ginjal dari molekul koloid yang lebih kecil, atau dengan

pengangkatan dari sirkulasi oleh metabolisme. Oleh karena itu, koloid memiliki paruh paruh plasma yang efektif, seperti diuraikan kemudian. Koloid mengubah reologi darah, meningkatkan aliran darah dengan hemodinisasi yang mengarah pada pengurangan viskositas plasma dan agregasi sel darah merah. Berbeda dengan efek menguntungkannya, pengenalan molekul semisintetik dosis besar (biasanya 40-60 g / L) ke sistem fisiologis kompleks dapat membawa berbagai efek yang tidak diinginkan pada sistem imun, koagulasi, dan ginjal. Untuk membatasi toksisitas ini, dosis maksimum direkomendasikan untuk sebagian besar koloid, tetapi efek samping masih dapat terjadi dengan dosis yang lebih rendah. Sebagai potensi relevansi klinis toksisitas disorot oleh uji klinis besar, penggunaan koloid, setidaknya dalam perawatan kritis, layak mendapatkan peningkatan kehati-hatian.⁷⁶ Apakah uji coba ini dalam perawatan kritis dapat diterapkan pada seluruh periode perioperatif belum ditetapkan. Basis bukti yang berkembang berdasarkan efek yang berbeda dari saline isotonik atau kristaloid seimbang juga cenderung memusatkan perhatian lebih pada zat pembawa yang digunakan dalam koloid.

Koloid semisintetik

1. Gelatin

Gelatin berasal dari hidrolisis kolagen bovine, dengan modifikasi selanjutnya dengan suksinilasi (Gelofusine, B Braun, Bethlehem, Pa; Geloplasma®, Freiniusus, Waltham, MA) atau urea-linkage untuk membentuk polygeline (Haemaccel, Piramal, Orchard Park) , NY). Bentuk-bentuk ini memiliki berat molekul yang sama (MW), tetapi versi suksinilasi mengalami perubahan konformasi sebagai akibat dari peningkatan muatan negatif, sehingga merupakan molekul yang lebih besar. Beragam MWs berarti bahwa banyak bolus gelin yang diinfuskan dengan cepat akan meninggalkan sirkulasi, terutama melalui penyaringan ginjal. Meskipun demikian, sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa 60 menit setelah akhir infus, 50% dari volume cairan yang diinfuskan tetap berada di ruang intravaskular, mirip dengan koloid MW yang lebih besar.⁷⁷ Ekskresi terutama oleh rute ginjal. Dalam hal efek negatif, gelatin memiliki dampak paling kecil pada hemostasis yang relevan secara klinis dari semua koloid semisintetik meskipun terdapat pengurangan faktor von Willebrand (vWF), faktor VIIIc, dan kekuatan bekuan darah *ex vivo*,⁷⁸ tetapi insiden estimasi tertinggi dari reaksi anafilaksis dan anafilaktoid parah (<0,35%).⁵²

Ca tinggi²⁺ konten Haemaccel adalah kontraindikasi untuk pemberian bersama produk darah sitrat dalam set infus yang sama. Tidak ada kasus yang diketahui dari penularan penyakit Creutzfeldt-Jakob yang bervariasi yang melibatkan preparasi gelatin farmasi. Gelatin umumnya digunakan dalam praktik perioperatif di Eropa tetapi tidak disetujui oleh Food and Drug Administration AS.

2. Hydroxyethyl Starches

Hydroxyethyl starches (HESs) adalah polimer alami amilopektin yang dimodifikasi yang berasal dari jagung atau kentang. Substitusi radikal hidroksietil ke unit glukosa mencegah hidrolisis *in vivo* cepat oleh amilase, dan tingkat substitusi baik dalam hal penggantian hidroksietil per unit glukosa (maksimum tiga) dan jumlah total unit glukosa dengan substitusi merupakan penentu kinetika eliminasi HES. Tingkat substitusi (DS) dinyatakan sebagai jumlah molekul glukosa tersubstitusi yang hadir dibagi dengan jumlah total molekul glukosa yang ada. Ukuran substitusi alternatif adalah rasio substitusi molar (MS), dihitung sebagai jumlah total gugus hidroksietil yang ada dibagi dengan jumlah molekul glukosa. MS digunakan untuk mendefinisikan pati sebagai hetastarches (MS 0.7), hexastarches (MS 0.6), pentastarches (MS 0.5), atau tetrastarches (MS 0.4). Pola substitusi dapat bervariasi karena hidroksietilasi dapat terjadi pada posisi karbon 2, 3, atau 6 dari unit glukosa. Jenis substitusi didefinisikan oleh rasio hidroksietilasi C2 / C6, dan rasio yang lebih tinggi menyebabkan metabolisme pati lebih lambat. Pati juga diklasifikasikan oleh MW *in vitro* menjadi tinggi (450-480 kDa), sedang (200 kDa), dan rendah (70 kDa). Namun, solusi HES sangat polydispersed dan UM yang dikutip adalah rata-rata. Ukuran molekul pati bertanggung jawab atas efek volume terapi dan efek samping yang merugikan. Setelah administrasi, Jenis substitusi didefinisikan oleh rasio hidroksietilasi C2 / C6, dan rasio yang lebih tinggi menyebabkan metabolisme pati lebih lambat. Pati juga diklasifikasikan oleh MW *in vitro* menjadi tinggi (450-480 kDa), sedang (200 kDa), dan rendah (70 kDa). Namun, solusi HES sangat polydispersed dan UM yang dikutip adalah rata-rata. Ukuran molekul pati bertanggung jawab atas efek volume terapi dan efek samping yang merugikan. Setelah administrasi, Jenis substitusi didefinisikan oleh rasio hidroksietilasi C2 / C6, dan rasio yang lebih tinggi menyebabkan metabolisme pati lebih lambat. Pati juga

diklasifikasikan oleh MW *in vitro* menjadi tinggi (450-480 kDa), sedang (200 kDa), dan rendah (70 kDa). Namun, solusi HES sangat polydispersed dan UM yang dikutip adalah rata-rata. Ukuran molekul pati bertanggung jawab atas efek volume terapi dan efek samping yang merugikan. Setelah administrasi, molekul HES yang lebih kecil (<50-60 kDa) dengan cepat diekskresikan dan molekul yang lebih besar dihidrolisis untuk membentuk sejumlah besar molekul yang lebih kecil pada tingkat yang tergantung pada tingkat substitusi dan rasio hidroksietilasi C2 / C6. MW *in vivo* karenanya lebih kecil dan memiliki distribusi yang lebih sempit. Ekskresi ginjal yang sedang berlangsung menyebabkan eliminasi molekul HES yang lebih kecil, dengan molekul berukuran sedang diekskresikan dalam empedu dan feses. Proporsi molekul yang lebih besar, terutama yang resisten terhadap hidrolisis, diambil oleh sistem fagosit mononuklear (retikuloendotelial), di mana mereka dapat bertahan selama beberapa minggu atau lebih. Metabolisme HES yang berkepanjangan berarti bahwa efek volume plasma mereka biasanya lebih lama daripada efek gelatin atau kristaloid. Pati MW yang lebih besar dapat meningkatkan volume intravaskular sekitar 70% hingga 80% dari dosis yang diinfuskan bahkan pada 90 menit. Pati MW yang lebih kecil dengan MS rendah mungkin memiliki efek volume yang lebih besar sebagai hasil dari metabolisme awal yang cepat dengan pembentukan sejumlah besar molekul aktif secara oncotically, tetapi penelitian pada sukarelawan manusia yang sehat hanya menunjukkan efek volume yang serupa dengan gelatin.

Untuk semua cairan dalam kategori ini, efek samping terkait pati telah dikaitkan dengan hasil buruk pada penyakit kritis. Masalah seperti koagulopati, akumulasi, dan disfungsi ginjal pada awalnya tampaknya terkait dengan pati MW yang lebih besar, tetapi sekarang tetrastarch yang lebih kecil juga menjadi perhatian. Meskipun demikian, populasi penelitian dengan penyakit kritis, terutama sepsis, tidak dapat dibandingkan secara langsung dengan pasien perioperatif elektif. Percobaan ini harus ditafsirkan dengan hati-hati ketika mempertimbangkan relevansi HES dengan pasien bedah. Namun demikian, rekomendasi resmi terhadap penggunaan HES jelas negatif. Pembekuan.

Koagulasi. Seperti halnya koloid sintetik lainnya, produk HES memengaruhi koagulasi melalui efek dilusional dalam sirkulasi dan pengurangan yang bergantung pada MW dalam vWF, faktor VIII, dan kekuatan bekuan. Efeknya paling mungkin terjadi dengan MW yang lebih besar atau medium MW yang terdegradasi perlahan (200 kDa / MS 0,62 atau 200 kDa / MS 0,5 / C2: C6 13) Persiapan HES dan jumlah

yang lebih besar dari kehilangan darah perioperatif. Efek klinis ini kurang ditandai dengan lebih cepat terdegradasi medium dan pati MW kecil. Pada pasien dengan sepsis, HES MW yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan dan transfusi darah, tetapi tidak jelas apakah ini juga terjadi dalam pengaturan perioperatif.

Akumulasi. Akumulasi molekul HES dalam sistem fagosit mononuklear dan kulit, hati, otot, dan usus adalah efek tergantung dosis yang secara bertahap berkurang seiring waktu. Namun, akumulasi dapat bertahan selama beberapa tahun, dan jumlah yang lebih besar dari deposisi jaringan dikaitkan dengan pruritus.

Reaksi anafilaktoid. Perkiraan insiden reaksi anafilaktoid parah atau anafilaksis dengan produk HES lebih sedikit dibandingkan dengan koloid lain (<0,06%).

Disfungsi ginjal. Produk HES dengan MW sedang hingga tinggi dikaitkan dengan oliguria, peningkatan kreatinin, dan cedera ginjal akut pada pasien sakit kritis dengan gangguan ginjal yang sudah ada sebelumnya. Meskipun solusi yang lebih baru dengan MW rendah (130 kDa / MS 0.4) pada awalnya dianggap lebih aman

dalam hal ini, percobaan skala besar baru-baru ini telah menunjukkan efek yang serupa pada kebutuhan terapi penggantian ginjal pada sepsis berat, terutama bila dibandingkan dengan kristaloid yang seimbang. Sebuah percobaan besar baru-baru ini dalam populasi perawatan kritis campuran yang membandingkan HES dengan saline isotonik juga melaporkan peningkatan terapi penggantian ginjal dengan larutan pati. Penelitian ini lebih sulit untuk ditafsirkan, mengingat efek ginjal potensial dari saline, dan, seperti penelitian sebelumnya, kemungkinan bahwa pasien diberikan cairan studi setelah resusitasi parsial telah dicapai. Saat ini, tidak ada data serupa yang tersedia dari penelitian skala besar pada penggunaan intraoperatif dari solusi HES, dan meta-analisis baru-baru ini memeriksa penggunaan perioperatif 6% HES menyimpulkan bahwa meskipun tidak ada peningkatan mortalitas atau cedera ginjal. terlihat, bukti yang tersedia tidak memiliki kekuatan statistik untuk menjawab pertanyaan ini secara definitif. Sementara itu, penggunaan koloid berbasis pati telah dibatasi atau bahkan sepenuhnya ditanggihkan oleh pihak berwenang di Amerika Serikat dan Eropa.

3. Dextrans.

Dextrans adalah molekul polisakarida bercabang tinggi yang diproduksi oleh bakteri *Leuconostoc mesenteroides* setelah konversi sukrosa dalam media pertumbuhan oleh bakteri dextran sucrase. Dekstran MW besar yang diproduksi mengalami hidrolisis asam untuk menghasilkan molekul MW yang lebih kecil, yang kemudian dipisahkan dengan fraksinasi untuk menghasilkan larutan dengan kisaran MW yang terbatas. Perangkat yang tersedia memiliki MW rata-rata 40 kDa atau 70 kDa. Seperti halnya koloid lain, sifat polidispersi dari larutan dekstran berarti bahwa ada proporsi molekul MW yang lebih kecil yang disaring dengan cepat pada glomerulus; 70% dari dosis dekstran diekskresi melalui ginjal dalam waktu 24 jam. Molekul MW yang lebih tinggi diekskresikan ke dalam saluran GI atau diambil ke dalam sistem fagosit mononuklear, di mana mereka terdegradasi oleh dekstranase endogen. Dextrans memiliki efek volume plasma yang mirip dengan pati, dengan durasi 6 hingga 12 jam. Selain penggunaannya dalam ekspansi volume, dekstran 40 dapat digunakan dalam operasi mikrovaskular, di mana efek dilusionalnya pada viskositas darah dan efek antikoagulan (lihat diskusi selanjutnya) mendukung aliran dalam sirkulasi mikro. Secara keseluruhan, penggunaan dextrans dibatasi oleh jangkauan toksisitasnya.

Efek antitrombotik: Ini terutama ditandai pada dextrans MW yang lebih rendah dan dimediasi melalui serangkaian mekanisme, termasuk pelapisan sel darah merah dan penghambatan agregasi, pengurangan faktor VIIIc dan vWF, dan gangguan aktivitas faktor VIII. Agregasi trombosit juga terhambat. Hasilnya adalah hemostasis yang terganggu secara klinis dan peningkatan kehilangan darah perioperatif.

- Pencocokan silang darah: Dextrans melapisi membran sel eritrosit dan dapat mengganggu pencocokan silang tipe darah.
- Reaksi anafilaktoid: Dextrans memiliki risiko sedang untuk reaksi anafilaksis dan anafilaktoid yang serius (< 0,28%). Pengobatan preemptive dengan dekstran 1, inhibitor hapten, dapat mengurangi kejadian ini menjadi kurang dari 0,0015%.
- Disfungsi ginjal: Disfungsi ginjal akibat nefrosis osmotik dikenali setelah infus dekstran MW rendah, meskipun kejadian sebenarnya dari fenomena ini pada pasien perioperatif sulit untuk diperkirakan karena penggunaan dextrans yang terbatas dalam praktik kontemporer.

4. Derivatif Plasma Manusia

Turunan plasma manusia termasuk larutan albumin manusia, fraksi protein plasma, plasma beku segar, dan larutan imunoglobulin. Teknik persiapan menghasilkan solusi yang relatif murni dengan eliminasi agen infeksi, meskipun risiko teoretis untuk penularan varian penyakit Creutzfeldt-Jakob dan tetap terkait ensefalopati bovine spongiform spongiform. Satu kasus Inggris yang diduga penularan prion telah dijelaskan dalam hubungan dengan transfusi faktor VIII, meskipun tanpa manifestasi klinis. Risiko penularan yang sedang berlangsung telah dikurangi dengan mengambil banyak turunan plasma dari sumber non-UK.

Solusi seperti 5% albumin memiliki COP mendekati fisiologis 20 mm Hg dan digunakan untuk ekspansi volume. Meskipun ada hubungan hipoalbuminemia dengan hasil yang lebih buruk dari penyakit kritis, pemberian albumin eksogen tidak meningkatkan hasil dalam situasi ini. Kekhawatiran awal bahwa resusitasi dengan albumin sebenarnya dapat meningkatkan mortalitas pada penyakit kritis tidak dikonfirmasi oleh uji coba terkontrol besar yang tidak menemukan perbedaan dalam hasil apakah albumin atau saline isotonik digunakan untuk resusitasi.⁵ Dalam populasi heterogen ini, kelompok albumin membutuhkan lebih sedikit cairan untuk mencapai titik akhir yang serupa (rasio 1: 1.4), meskipun pada subkelompok pasien dengan trauma, dan khususnya cedera otak, albumin dapat dikaitkan dengan peningkatan insiden kematian. Sebaliknya, dalam subkelompok analisis pasien dengan sepsis, pemberian albumin cenderung mengarah pada penurunan frekuensi kematian yang didukung oleh meta-analisis selanjutnya

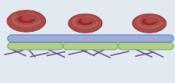
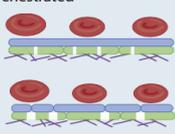
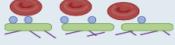
Daftar Tabel:

TABLE 47.5 Physiologic Roles of Magnesium

System	Effect	Mechanism and Clinical Relevance
Neurologic	Reduction in pain transmission	NMDA antagonism. Mg ²⁺ treatment provides effective perioperative analgesia. ²⁵⁴
	Reduces neuromuscular transmission	Inhibition of neuronal Ca ²⁺ influx reduces neuromuscular junction ACh release (and motor end-plate sensitivity to ACh). Hypermagnesemia potentiates the effects of neuromuscular blockade.
	Sympatholysis	Inhibition of neuronal Ca ²⁺ influx reduces catecholamine release from adrenal medulla and adrenergic nerve endings. Pharmacologic use of Mg ²⁺ in obtunding pressor response to intubation or during surgery for pheochromocytoma.
	Anticonvulsant	Mechanism may relate to NMDA antagonism or cerebral arteriolar vasodilation, possible mechanisms for its efficacy in eclampsia, in which vasospasm has been observed. ²⁹
	Cortical depression at high levels	
Cardiovascular	Vasodilation	Predominantly arteriolar, because of inhibition of Ca ²⁺ influx-mediated vascular smooth muscle contraction. Mg ²⁺ administration typically leads to a minor reflex increase in inotropy despite the direct action of Mg ²⁺ on reducing cardiac contractility. ²⁵⁵
	Antiarrhythmic effects	Mixed class IV (Ca ²⁺ channel inhibition) and weak class I (Na ⁺ channel inhibition) effects. Increases atrioventricular nodal conduction time and refractory periods, suppresses accessory pathway transmission, and inhibits early and delayed afterdepolarizations. Clinical use is in supraventricular tachycardias, atrial fibrillation rate control and postoperative prophylaxis, and tachyarrhythmias associated with dyskalemia, digoxin, bupivacaine, or amitriptyline. ²⁹
	Improved myocardial O ₂ supply-to-demand ratio	Coronary vasodilation in combination with reductions in heart rate and contractility; however, no clear evidence of benefit in the setting of acute myocardial infarction.
Respiratory	Bronchodilation	Smooth muscle relaxation. Pharmacologic use of Mg ²⁺ is in acute bronchospasm.
Renal	Renal vasodilation and diuresis	Ca ²⁺ antagonism-related smooth muscle relaxation
Immune	Antiinflammatory	Pharmacologic doses of magnesium sulfate reduce monocyte inflammatory cytokine production. ²⁵⁶
	Adaptive immunity	Mg ²⁺ is required as a second messenger during T-lymphocyte activation. ²⁵⁷
Obstetric	Tocolysis	May be due to smooth muscle relaxation

ACh, Acetylcholine; NMDA, N-methyl-D-aspartate.

TABLE 47.4 Capillary Characteristics

Capillary Type	Site	Large Pores	Basement Membrane	Glycocalyx Layer	Notes on Function
 Nonfenestrated (continuous)	Muscle, connective tissue, lung, nervous tissue	None	Continuous	Continuous	Intercellular clefts are the main route for fluid filtration. These are partly occluded by junctional strands with multiple breaks. In the blood-brain barrier, these breaks are small (1 nm) and infrequent (zona occludens tight junctions), permitting passage of only the smallest non-lipid soluble molecules. In other tissues, the breaks are larger (5-8 nm) and more frequent (macula occludens loose junctions).
 Fenestrated	Endocrine, gut mucosa, choroid plexus, lymph nodes Glomeruli	Pores within endothelial cells with covering diaphragm 6-12 nm size Endothelial pore size up to 65 nm	Continuous Continuous	Continuous Discontinuous over pores, reducing effective pore size	Fenestrations allow capillary reabsorption of fluid from ISF, in contrast to other capillary types. Numerous pores allow large-volume filtration at the glomerulus. The effective pore size is reduced further to 6 nm by podocytes; thus, proteins not usually filtered.
 Sinusoidal	Liver, spleen, bone marrow	Large intercellular gaps up to 120 nm	Discontinuous	No effective layer because of endothelial uptake of hyaluronic acid	Large fenestrations allow macromolecules (lipoproteins, chylomicrons) to pass between plasma and ISF; the result is no COP to oppose filtration, and the ISF in these tissues is effectively part of the plasma volume. Large volume filtration to the ISF here cannot be accommodated by tissue expansion because of fibrous capsules and is returned via lymphatics (e.g., liver lymph production accounts for 50% of total body lymph production)

COP, Colloid oncotic pressure; ISF, interstitial fluid.

Key:

 Basement membrane/extracellular matrix

 Endothelial cell

 Endothelial glycocalyx layer

 Erythrocyte

Modified from Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108:384.

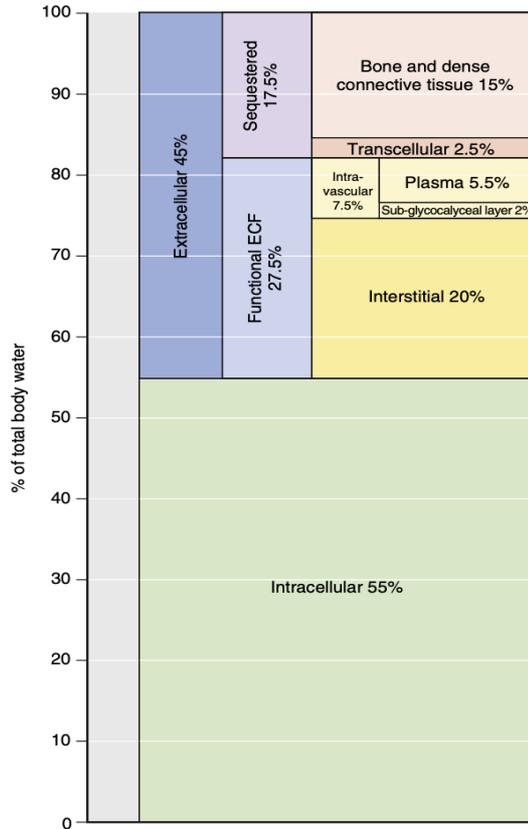


Fig. 47.1 Distribution of total body water between fluid compartments. "Sequestered" extracellular fluid (ECF) refers to water associated with bone and dense connective tissue or within the transcellular compartment and therefore not immediately available for equilibration with the other fluid compartments.

TABLE 47.1 Age-Related Variation in Total Body Water and Extracellular Fluid as Percent of Body Weight (MULTIPLY by 10 for mL/kg)

Age	TBW (%)	ECF (%)	Blood Volume (%)
Neonate	80	45	9
6 months	70	35	
1 year	60	28	
5 years	65	25	8
Young adult (male)	60	22	7
Young adult (female)	50	20	7
Elderly	50	20	

In pregnancy, blood and plasma volumes increase by 45% and 50%, respectively, by term.

ECF, Extracellular fluid; TBW, total body water.

Data from Jones JG, Wardrop CA. Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br J Anaesth.* 2000;84(2):226–235; Chumlea WC, Guo SS, Zeller CM, et al. Total body water data for white adults 18 to 64 years of age: the Fels Longitudinal Study. *Kidney Int.* 1999;56(1):244–252; Baarsma R, Hof P, Zijlstra WG, et al. Measurement of total bodywater volume with deuterated water in newborn infants. *Biol Neonate.* 1992;62(2–3):108–112; and Ellis KJ, Shypailo RJ, Abrams SA, et al. The reference child and adolescent models of body composition. A contemporary comparison. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:374–382.

Daftar Pustaka

1. Edwards, Mark R, Grocott, Michael PW. Perioperative Fluid and Electrolyte Therapy In: Miller RD. Miller's anesthesia. 9th Ed. Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone;2020. P1480-1493.
2. Morgan GE, Mikhail MS^{eds}. Fluid Management. In: Clinical Anesthesiology. New York: MC Graw Hill, 2006.