

Perbandingan Pulihnya Syok pada Sindrom Syok Dengue Memakai Ringer Laktat dan Natrium Laktat Hipertonik

Monique Christianty,¹ Dadang H. Somasetia,² Azhali M. Sjahrodji²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Rajawali Bandung ²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Resusitasi cairan memakai kristaloid isotonik sering menyebabkan kelebihan cairan dan jejas reperfusi. Inovasi terbaru resusitasi cairan pada penderita syok yaitu natrium laktat hipertonik. Saat ini belum ada penelitian yang memakai natrium laktat hipertonik untuk resusitasi cairan sindrom syok dengue (SSD). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan pulihnya syok setelah resusitasi cairan SSD anak memakai natrium laktat hipertonik dibandingkan dengan Ringer laktat (RL). Penelitian ini merupakan uji klinis terkontrol acak tersamar tunggal di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, bulan Juni 2008–Juni 2010. Didapatkan 62 subjek, usia 2–14 tahun memenuhi kriteria inklusi, empat subjek *drop out* sehingga 58 subjek yang dapat dianalisis. Kelompok I (30 subjek) mendapat natrium laktat hipertonik dan kelompok II (28 subjek) mendapat RL. Dilakukan pengamatan waktu pengisian kapiler dan kadar laktat darah sebagai penanda pulihnya syok. Analisis statistik digunakan uji-t, Uji Friedman, dan uji chi-kuadrat. Hasil penelitian didapatkan perbedaan bermakna kecepatan pulihnya syok setelah resusitasi cairan memakai natrium laktat hipertonik dibandingkan dengan RL ($p < 0,05$). Perbedaan pulihnya waktu pengisian kapiler tampak pada menit ke-30, jam ke-1, dan jam ke-2 ($p < 0,05$). Perbedaan penurunan kadar laktat darah tampak pada jam ke-12 ($p < 0,05$). Disimpulkan resusitasi cairan memakai natrium laktat hipertonik pada SSD anak memulihkan syok lebih cepat dibandingkan dengan RL. [MKB. 2013;45(3):135–40]

Kata kunci: Laktat darah, natrium laktat hipertonik, sindrom syok dengue, waktu pengisian kapiler

Comparison of Shock Recovery in Dengue Shock Syndrome Using Ringer Lactate and Hypertonic Sodium Lactate

Abstract

Standardized dengue shock syndrome (DSS) fluid resuscitation using isotonic crystalloid often cause fluid overload and reperfusion injury. The new innovation of fluid resuscitation in shock patients is using hypertonic sodium lactate. The study on fluid resuscitation using hypertonic sodium lactate in DSS children has never performed previously. This study aimed to find shock recovery difference between DSS children using hypertonic sodium lactate and Ringer lactate (RL). Study method was single blind randomized controlled trial. There were 62 children, 2–14 years met the inclusion criteria in pediatric division, Departement of Child Health Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung, June 2008–June 2010, four subjects were dropped out and 58 subjects were participated. Group I (30 subjects) received hypertonic sodium lactate and group II (28 subjects) received RL. The subjects were observed for capillary refill time and blood lactate as shock recovery predictor. Statistical analysis using t-test, Friedman test, and chi-square. The result showed fluid resuscitation using hypertonic sodium lactate was faster in shock recovery than RL ($p < 0.05$). The significant difference of capillary refill time recovery start at 30 minutes, first, and second hour observation ($p < 0.05$). The significant difference decrease in blood lactate showed at twelfth hour observation ($p < 0.05$). This study concluded fluid resuscitation on DSS children using hypertonic sodium lactate has faster shock recovery compared to RL. [MKB. 2013;45(3):135–40]

Key words: Blood lactate, capillary refill time, dengue shock syndrome, hypertonic sodium lactate

Korespondensi: Monique Christianty, dr., Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Rajawali Jl. Rajawali Barat No. 73 Bandung, *mobile* 08122300847, *e-mail*: monique_paed@yahoo.co.id

Pendahuluan

Sindrom syok dengue (SSD) adalah manifestasi demam berdarah dengue (DBD) paling serius. Menurut WHO,^{1,2} angka morbiditas infeksi virus dengue mencapai hampir 50 juta kasus per tahun dan DBD sebanyak 500.000 kasus per tahun, dengan mortalitas sekitar 1–5% atau 24.000 jiwa. Di Asia Tenggara, termasuk di Indonesia, mayoritas penderita penyakit ini (>95%) anak-anak di bawah usia 15 tahun. Karakteristik SSD yaitu terdapat peningkatan permeabilitas kapiler sistemik sehingga terjadi hipovolemia akibat kebocoran plasma. Apabila kehilangan plasma sangat berat, maka dapat terjadi gangguan perfusi jaringan, juga tekanan nadi sempit (≤ 20 mmHg), hipotensi, pemanjangan waktu pengisian kapiler (WPK) >2 detik, dan akral dingin sehingga dapat menyebabkan kematian.³

Tatalaksana utama pada penderita SSD yaitu resusitasi cairan kristaloid isotonik Ringer laktat [RL], Ringer asetat [RA], dan larutan garam normal [NaCl 0,9%]) sebanyak 20 mL/kgBB dalam 15–30 menit. Resusitasi penderita SSD memakai kristaloid isotonik sering menyebabkan kelebihan cairan dan jejas reperfusi.³⁻⁵ Sampai sekarang hanya sedikit penelitian uji klinis yang meneliti pemberian cairan pada SSD serta hanya membandingkan cairan kristaloid dengan koloid.⁶⁻⁹ Saat ini ada kecenderungan baru dalam resusitasi cairan penderita syok yaitu resusitasi cairan volume kecil menggunakan cairan garam natrium hipertonik (NaCl 3–7,5%). Cairan garam natrium hipertonik dapat dipakai untuk resusitasi volume kecil dengan aman pada penderita syok septik, syok hemoragik, trauma pada kepala, luka bakar, dan pascaoperasi jantung.¹⁰⁻¹⁵ Penelitian di Indonesia yang dilakukan oleh Mustafa dan Lerverve¹⁴ serta Lerverve dkk.¹⁵ menggabungkan cairan garam natrium hipertonik dengan laktat menjadi cairan natrium laktat hipertonik (NLH) pada pascaoperasi jantung koroner yang status hemodinamiknya mirip syok.

Resusitasi cairan volume kecil pada syok dengan cairan NLH mempunyai keuntungan, di antaranya memperbaiki makro/mikrosirkulasi, mengurangi jejas reperfusi, dan efek antiinflamasi. Laktat endogen dapat memberikan efek protektif dan merupakan substrat energi alternatif yang setara dengan glukosa pada keadaan hipoksia jaringan dan reperfusi.¹⁴⁻¹⁷ Pada saat ini belum ada penelitian yang menggunakan cairan NLH untuk resusitasi cairan pada SSD anak. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan cepat pulihnya waktu pengisian kapiler (WPK) dan kadar laktat darah sebagai penanda pulihnya syok pada SSD anak setelah resusitasi cairan memakai NLH dibandingkan dengan RL.

Metode

Bentuk penelitian ini adalah uji klinis terkontrol secara acak tersamar tunggal. Populasi subjek penelitian ini adalah penderita SSD anak usia 2–14 tahun dan belum mendapat resusitasi cairan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, mulai bulan Juni 2008–Juni 2010 yang memenuhi kriteria inklusi dan mendapat persetujuan tertulis dari orangtua/wali setelah diberikan penjelasan untuk ikut dalam penelitian (*informed consent*). Pemilihan subjek dilakukan secara acak blok permutasi untuk mendapatkan jumlah subjek yang seimbang dan dibagi menjadi dua kelompok perlakuan. Kelompok pertama mendapat resusitasi NLH dan kelompok kedua mendapat resusitasi cairan RL. Kriteria eksklusi adalah anak yang berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis menunjukkan penyakit sindrom nefrotik atau gangguan fungsi ginjal berat, gangguan hati berat, diare kronik, malnutrisi yang berat, diabetes melitus, riwayat kelainan darah, menderita penyakit infeksi dan kelainan jantung yang memengaruhi keadaan hemodinamika, dan juga kelainan darah seperti hemofilia dan *thalassemia*. Besar sampel dihitung berdasarkan rumus ukuran sampel untuk menguji hipotesis 2 (dua) rata-rata sehingga didapatkan sebanyak 58 subjek.

Setelah ditegakkan diagnosis SSD, pada subjek segera dilakukan resusitasi cairan. Kelompok I mendapat NLH sebanyak 5 mL/kgBB dalam 15 menit dan kelompok II mendapat RL sebanyak 20 mL/kgBB dalam 15 menit, kemudian dievaluasi apakah syok sudah teratasi atau belum. Bila syok belum teratasi, pemberian cairan dan dosis yang sama diulang satu kali lagi. Bila syok sudah teratasi, pada kelompok I dilanjutkan dengan pemberian infus NLH 1 mL/kgBB/jam sampai 12 jam, kemudian dilanjutkan dengan infus RL berdasarkan pedoman tatalaksana SSD yang berlaku di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSHS Bandung sesuai dengan pedoman WHO. Pada kelompok I, bila terjadi syok berulang, maka diberikan NLH sebanyak 5 mL/kgBB satu kali lagi, bila masih belum teratasi maka dilanjutkan dengan pemberian cairan koloid kanji hidroksi-etil (HES 130/0,4) dengan dosis 20 mL/kgBB/15 menit (maksimal 50 mL/kgBB/24 jam) sesuai dengan pedoman yang berlaku di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSHS Bandung. Pada kelompok II apabila syok teratasi kemudian dilanjutkan dengan infus RL 10 mL/kgBB/jam, lalu diturunkan bertahap berdasarkan pedoman tatalaksana SSD yang berlaku di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSHS Bandung sesuai dengan pedoman WHO. Bila terjadi syok berulang, maka diberikan RL sebanyak 20 mL/kgBB satu kali

lagi, bila masih belum teratasi maka dilanjutkan dengan pemberian cairan koloid kanji hidroksi-etil (HES 130/0,4) dengan dosis 20 mL/kgBB/15 menit (maksimal 50 mL/kgBB/24 jam) sesuai dengan pedoman yang berlaku di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSHS Bandung.

Pada penderita yang telah diberi perlakuan selanjutnya diamati resusitasi cairan dan kembali pulihnya syok dalam 15 menit, 30 menit, 1 jam, 3 jam, 6 jam, 12 jam, dan 24 jam setelah resusitasi cairan yang meliputi pemeriksaan tekanan nadi, WPK, kadar laktat darah, serta jumlah cairan yang masuk dan keluar. Pada semua subjek dilakukan pemeriksaan laboratorium serial, darah vena diambil sebanyak 5 mL sebelum diberi resusitasi cairan NLH atau RL, yaitu untuk pemeriksaan hemoglobin, hematokrit, leukosit dan trombosit, natrium, kalium, kalsium, serta laktat kemudian diulangi 6, 12, dan 24 jam sesudah diberi resusitasi cairan. Uji kualitatif serologis *rapid dengue test* dilakukan pada hari ke-5 panas atau lebih. Semua pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Departemen Patologi Klinik (24 jam) Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Analisis statistik yang dipergunakan adalah uji-t untuk menguji perbedaan dua rata-rata data berdistribusi normal. Uji chi-kuadrat digunakan untuk dapat mengetahui perbedaan proporsi (data kategori) antara kedua kelompok perlakuan dan Uji Friedman untuk mengetahui perbedaan rata-rata dari waktu ke waktu pada setiap kelompok perlakuan. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Analisis data dilaksanakan melalui program *statistical product and service solution* (SPSS) Versi 15.0 untuk *Windows* 2007.

Hasil

Selama kurun waktu penelitian didapatkan 62 anak yang memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 58 subjek ikut serta dalam penelitian dan empat subjek menghentikan penelitian. Kelompok I (30 subjek) mendapat resusitasi cairan, sedangkan kelompok II mendapat resusitasi cairan RL.

Pada semua subjek dilakukan pemeriksaan klinis dan juga disertai laboratorium. Berdasarkan hasil uji statistik pada taraf signifikansi 95% tidak terdapat perbedaan karakteristik antara kelompok NLH dan kelompok RL pada anak SSD usia 2–14 tahun ($p > 0,05$; Tabel 1).

Perbandingan asupan cairan, luaran urin, balans jumlah cairan, serta tekanan nadi sesudah resusitasi cairan memakai NLH dan RL dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil analisis Uji Friedman pada taraf signifikansi sebesar 95% menunjukkan perbedaan sangat bermakna perubahan asupan cairan, luaran urin, dan juga balans cairan, selama pengamatan penderita SSD anak yang mendapat resusitasi cairan NLH ($p < 0,001$), namun tidak terdapat perbedaan bermakna perubahan tekanan nadi selama pengamatan pada penderita SSD anak yang telah mendapat resusitasi cairan NLH dibandingkan dengan RL ($p > 0,05$).

Pada waktu pengamatan jam ke-12, total pemberian cairan kelompok I ternyata empat kali lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok II dan pada waktu pengamatan jam ke-24 total pemberian cairan pada kelompok I didapatkan dua kali lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok II.

Perbandingan waktu pengisian kapiler (WPK)

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Parameter	Kelompok I (n=30)	Kelompok II (n=28)	Nilai p
Usia (tahun)	8,76 (3,11)**	7,74 (3,01)	0,86*
Berat badan (kg)	25,63 (14,67)	21,75 (8,88)	0,37
Jenis kelamin:			
Laki- laki	16	14	1,00
Perempuan	14	14	
DBD derajat III	11	13	0,59
DBD derajat IV	19	15	
Skala koma Glasgow	14,50 (1,45)	14,75 (0,75)	0,92
Sistol (mmHg)	82,39 (15,94)	85,65 (13,67)	0,425
Diastol (mmHg)	60,91 (19,72)	70,77 (15,52)	0,187
Denyut nadi (x/menit)	129,88 (22,53)	122,52 (16,57)	0,202
Laju napas (x/menit)	32,90 (9,98)	31,96 (8,04)	0,29
Suhu tubuh (°C)	36,60 (1,12)	36,22 (0,79)	0,06

Catatan: *Nilai p dihitung berdasarkan uji-t, ** Rata-rata (SB)

Tabel 2 Perbandingan Asupan Cairan, Luaran Urin, Balans Cairan, serta Tekanan Nadi Sesudah Resusitasi Cairan Memakai NLH dan RL

Variabel	Kelompok I (n=30)	Kelompok II (n=28)	Nilai p
Asupan cairan	534,36 (272,97)	1542,50 (592,50)	<0,001
Luaran urin	437,62 (254,44)	523,36 (307,28)	<0,001
Balans cairan	96,00 (313,26)	1027,11 (457,45)	<0,001
Tekanan nadi	33,41 (9,40)	34,38 (6,98)	0,071

Catatan: Nilai p dihitung berdasarkan Uji Friedman *Rata-rata (SB)

pada resusitasi cairan SSD anak memakai NLH dan RL dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan hasil uji statistik dengan uji chi-kuadrat pada taraf signifikansi 95% menunjukkan perbedaan sangat bermakna waktu pengisian kapiler pada

penderita SSD anak yang mendapat resusitasi cairan NLH dibandingkan dengan RL pada waktu pengamatan menit ke-30 ($p < 0,001$), perbedaan bermakna pada waktu pengamatan jam ke-1 ($p = 0,001$), dan pengamatan jam ke-2 ($p = 0,002$).

Tabel 3 Perbandingan Waktu Pengisian Kapiler (WPK) antara Kedua Kelompok

Waktu	WPK (detik)	Kelompok I (n=30)	Kelompok II (n=28)	Nilai p
Jam ke-0	< 2	0	0	-
	> 2	30	28	
15 menit	< 2	16	8	0,056
	> 2	14	20	
30 menit	< 2	26	10	<0,001
	> 2	4	18	
Jam ke-1	< 2	25	11	0,001
	> 2	5	17	
Jam ke-2	< 2	27	15	0,002
	> 2	3	13	
Jam ke-3	< 2	30	26	0,229
	> 2	0	2	
Jam ke-4	< 2	29	27	0,960
	> 2	1	1	
Jam ke-5	< 2	30	27	0,296
	> 2	0	1	
Jam ke-6	< 2	28	28	0,263
	> 2	2	0	
Jam ke-9	< 2	27	27	0,333
	> 2	3	1	
Jam ke-12	< 2	27	28	0,132
	> 2	3	0	
Jam ke-18	< 2	25	28	0,053
	> 2	5	0	
Jam ke-24	< 2	29	27	0,491
	> 2	1	1	

Catatan: Nilai p dihitung berdasarkan uji chi-kuadrat

Tabel 4 Perbandingan Kadar Laktat Darah antara Kedua Kelompok

Laktat Jam	Kelompok I (n=30)	Kelompok II (n=28)	Nilai p
Ke-0	4,66 (3,19)**	3,62 (3,58)	0,096*
Ke-6	3,02 (1,07)	1,93 (1,43)	0,017
Ke-12	3,24 (2,07)	2,08 (1,96)	0,004
Ke-24	1,82 (1,00)	2,13 (2,29)	0,812

Catatan: *Nilai p dihitung berdasarkan uji-t, **Rata-rata (SB)

Tidak ada perbedaan bermakna waktu pengisian kapiler pada penderita SSD anak yang mendapat resusitasi cairan NLH dibandingkan dengan RL pada waktu pengamatan jam ke-3 sampai dengan jam ke-24 ($p > 0,05$).

Berdasarkan hasil uji tersebut didapatkan perbedaan yang bermakna penurunan kadar laktat darah pada penderita SSD anak yang mendapat resusitasi cairan NLH dibandingkan dengan RL pada waktu pengamatan jam ke-6 ($p = 0,017$) dan pengamatan jam ke-12 ($p = 0,004$; Tabel 4).

Pembahasan

Pada penelitian ini, bahwa dosis cairan NLH yang dipakai untuk resusitasi cairan volume kecil pada kelompok I, empat kali lebih sedikit jumlahnya dibandingkan dengan cairan RL yang dipakai pada kelompok II. Volume total cairan infus untuk resusitasi dan terapi cairan selama 12 jam adalah 3–4 kali lipat lebih rendah pada kelompok I dibandingkan dengan kelompok II.

Hasil pengamatan kedua kelompok (Tabel 3) terdapat perbedaan sangat bermakna pulihnya WPK setelah resusitasi cairan memakai NLH dibandingkan dengan RL pada waktu pengamatan menit ke-30 ($p < 0,001$); dan perbedaan bermakna pada waktu pengamatan jam ke-1 ($p = 0,001$); dan waktu pengamatan jam ke-2 ($p = 0,002$), namun tidak ada perbedaan bermakna kecepatan pulihnya WPK pada waktu pengamatan jam ke-3 sampai dengan jam ke-24 ($p > 0,05$). Berdasarkan hasil uji statistik (Tabel 2) tidak terdapat perbedaan bermakna tekanan nadi selama pengamatan pada kedua kelompok ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa resusitasi cairan penderita SSD memakai cairan RL hanya memperbaiki makrosirkulasi, sedangkan cairan NLH memperbaiki makro/mikrosirkulasi, lalu menghindari kelebihan cairan dan juga jejas reperfusion sehingga diharapkan akan mempercepat penyembuhan penderita SSD.

Pada penelitian ini dilakukan pula pengamatan kadar laktat darah. Pada Tabel 4 dapat dilihat perbedaan penurunan kadar laktat darah yang bermakna pada SSD anak setelah resusitasi cairan memakai NLH dibandingkan dengan RL pada

waktu pengamatan jam ke-6 ($p = 0,017$) dan jam ke-12 ($p = 0,004$). Hal ini menunjukkan bahwa metabolisme laktat dan pasokan energi lebih baik pada kelompok I dan akan menghindari jejas reperfusion serta mempercepat pemulihan penderita SSD anak setelah resusitasi cairan NLH.

Komponen laktat berperan sebagai substrat energi yang secara aktif dioksidasi oleh setiap sel yang mengandung mitokondria di seluruh tubuh manusia, terutama organ yang sangat aktif seperti otak, ginjal, jantung, dan otot. Melalui oksidasi, laktat menghasilkan energi yang sama dengan glukosa (4 Kkal/g laktat). Sesudah mengalami periode hipoksia, laktat tadi merupakan substrat energi yang terpilih dibandingkan dengan glukosa karena laktat berperan sebagai substrat siap pakai yang oksidasinya tidak memerlukan *adenosine triphosphate* (ATP). Selain mengalami oksidasi, laktat dapat diubah menjadi glukosa melalui jalur glukoneogenesis, terutama terjadi di hati, tetapi dapat terjadi juga di ginjal.^{17,18}

Natrium laktat hipertonik merupakan cairan hipertonik yang memiliki efek mempertahankan volume intravaskular yang dapat bertahan dalam waktu 1 (satu) jam. Efek fisikokimianya akan menghasilkan gradien osmotik dan dapat menarik cairan dari intrasel dan interstitial ke dalam ruang intravaskular.¹⁴⁻¹⁵ Natrium laktat hipertonik (NLH) merupakan larutan hipertonik dan hiperosmotik yang dapat dipergunakan untuk cairan resusitasi dengan volume kecil. Pemberian garam natrium hipertonik intravena mengakibatkan pengisian cairan inisial secara cepat ke dalam pembuluh darah. Hal ini disebabkan oleh hipertonik plasma yang disebabkan pemberian cairan infus larutan garam natrium hipertonik dalam waktu yang cepat. Cairan keluar dari ruangan intrasel, pertama dari sel eritrosit dan sel endotel serta berikutnya dari jaringan interstitial, kemudian masuk ke dalam ruang intravaskular. Hipertonisitas dapat pula memperbaiki efek mikrosirkulasi dan aliran darah karena penyusutan endotel yang menurunkan resistensi kapiler, peningkatan diameter lumen kapiler, dan penurunan ukuran eritrosit. Larutan hipertonik mengisi volume intravaskular dengan memindahkan cairan yang sudah ada di dalam tubuh yaitu cairan intraselular dan interstitial

berpindah ke dalam ruangan intravaskular.¹⁰

Keterbatasan penelitian ini adalah penelitian tidak dilakukan secara acak tersamar ganda, hal ini disebabkan perbedaan dosis resusitasi cairan yang digunakan pada cairan NLH dan RL yang sangat mencolok.

Sebagai simpulan, resusitasi cairan volume kecil dengan memakai NLH mampu mempercepat pemulihan syok pada SSD anak dibandingkan dengan RL ditandai dengan pemulihan WPK lebih cepat dan penurunan kadar laktat yang lebih baik. Pada penelitian ini didapatkan pula bahwa penggunaan cairan NLH 4x lebih sedikit selama waktu pemantauan 12 jam. Cairan NLH dapat digunakan pada awal resusitasi cairan SSD dengan dosis 5 mL/kgBB dalam 15 menit.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Regional office for South East Asia. Dengue/DHF. Situation of dengue (diunduh 5 Maret 2009). Tersedia dari: http://www.searo.who.int/en/Section10/Section332_1098.htm
2. World Health Organization. Dengue fever in Indonesia-update 4, 2004 (diunduh 5 Maret 2009). Tersedia dari: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/dengue_fever/en/
3. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Edisi ke-3. Geneva: World Health Organization; 2009.
4. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an up date. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:33–42.
5. Severe dengue. Pocket book of hospital care for children. Edisi ke-1. Geneva: World Health Organization; 2005.
6. Somasetia DH, Setiabudi D, Harliany E, Sjahid SI. Hasil evaluasi tatalaksana sindroma syok dengue di unit perawatan intensif anak sesudah memakai protokol tatalaksana demam berdarah dengue WHO 1997. *MKB*. 2002;34(1):33–8.
7. Wills BA, Dung NM, Loan HT, Tam DTH, Thuy TTN, Minh LTT, dkk. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Eng J Med*. 2005;353:877–89.
8. Nhan NT, Phuong CXT, Kneen R, Wills B, My NV, Phuong NTQ, dkk. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *CID*. 2001;32:2043.
9. Hung NT, Lan NT, Lei HY, Lin YS, Lien LB, Huang KJ, dkk. Volume replacement in infants with dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:684–91.
10. de Carvalho WB. Hypertonic solutions for pediatric patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:5187–94.
11. Boldt J. Fluid choice for resuscitation in trauma. *ITACCS*. 2008;18:57–65.
12. del Pilar A, Garrido G, Cruz RJ. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement. *Crit Care*. 2006;10:1–9.
13. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr*. 2005;42(8):844–5.
14. Mustafa I, Lerverve X. Metabolic and hemodynamic effect of hypertonic solution: sodium lactate versus sodium chloride solution in postoperative patients. *Shock*. 2002;18(4):306–10.
15. Lerverve XM, Boom C, Hakim T, Anwar M, Siregar E, Mustafa I, dkk. Half-molar sodium-lactate solution has a beneficial effect in patients after coronary artery bypass grafting. *Intens Care Med*. 2008;34:1796–803.
16. Thiel M, Buessecker F, Eberhardt K, Chouker A, Setzer F, Kreimeier U, dkk. Effect of hypertonic saline on expression of human polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules. *J Leukoc Biol*. 2001;70:261–73.
17. Gladen LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millenium. *J Physiol*. 2004;558(1):5–30.
18. Mustafa I. Effect of cardiopulmonary bypass on lactate metabolism. *Intens Care Med*. 2003;29:1279–85.