

HIPOTERMI TERAPEUTIK PADA PASIEN PASCA HENTI JANTUNG (*POST CARDIAC ARREST*)

Ns. Nipsyah Lega, s.Kep., M.Epid.¹

Abstract

Cardiac arrest (cardiac arrest) that occur outside the hospital is one of the causes of morbidity and mortality in developing countries. Various ways have been developed to improve the survival rate and depress disability after cardiac arrest, but very rarely find any patients who recovered without sequelae after cardiac arrest. Several clinical studies have been done to prevent neurological damage as a result of cardiac arrest, including by conducting therapeutic hypothermia. Therapeutic hypothermia is done by lowering the core temperature of the patient's body in a controlled. The results showed that therapeutic hypothermia improves neurological function and reduce mortality rate in patients after cardiac arrest. This article is the result of a literature review using relevant literatures and researches carried out in several countries to describe hypothermi therapeutic analysis.

Keywords: disability life survival, post-cardiac arrest, therapeutic hypothermia.

PENDAHULUAN

Henti jantung (*cardiac arrest*) yang terjadi di luar Rumah Sakit merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas di negara berkembang. Di Eropa, diperkirakan sebanyak 375.000 kematian yang terjadi akibat henti jantung mendadak setiap tahunnya (Holzer, 2002). Di negara industri diperkirakan sebanyak 40 dari 130 per 100.000 populasi yang mengalami kejadian henti jantung mendadak, dan diantara kelompok tersebut hanya kurang dari 5% yang bertahan hidup, sekitar 10% yang meninggal dalam minggu pertama pasca henti jantung, dan diantara mereka yang bertahan hidup memiliki prognosis yang buruk untuk sembuh (Becker,1993).

¹ Staff pengajar Program Studi Keperawatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Nasional, Kampus Universitas Nasional, Jl. Sawo Manila No.61 Pejaten, Pasar Minggu, Jakarta Selatan, 12520, Indonesia. E-mail: ega.nafisa@gmail.com

Indonesia menghadapi beban ganda masalah kesehatan, dimana beban untuk mengatasi tingginya prevalensi penyakit menular diikuti dengan semakin bertambahnya insiden penyakit tidak menular. Data Riskesdas tahun 2007 menunjukkan bahwa selama tahun 1995 hingga 2007 proporsi penyakit menular di Indonesia mengalami penurunan sepertiga dari 44,2% menjadi 28,1%, akan tetapi proporsi penyakit tidak menular mengalami peningkatan cukup tinggi dari 41,7% menjadi 59,5%. Hal tersebut dipengaruhi oleh perubahan gaya hidup masyarakat seperti kebiasaan merokok, kurangnya aktivitas fisik, pola makan, pengaruh psikososial, dll. Di Indonesia, penyebab kematian tertinggi adalah hipertensi (31,7%), *arthritis* (30.3%), penyakit jantung (7.2%), dan cedera (7,5%) (Kemenkes RI, 2007).

Kematian akibat penyakit jantung dan kelainan pembuluh darah sering kali didahului dengan kejadian henti jantung mendadak. Sekitar 65-95% kematian akibat henti jantung terjadi di luar Rumah Sakit dan sisanya terjadi di Rumah Sakit dan ada penolong

Berbagai cara telah dikembangkan untuk meningkatkan angka ketahanan hidup dan menekan disabilitas (kecacatan) pasca henti jantung, akan tetapi sangat jarang ditemukan adanya pasien yang sembuh tanpa gejala sisa pasca henti jantung. Kecacatan yang timbul menyebabkan menurunnya produktivitas individu yang tentunya akan berdampak pada ekonomi, mulai dari ekonomi tingkat keluarga sampai pengaruhnya terhadap beban ekonomi masyarakat dan bangsa. Selain itu, beban ekonomi yang ditimbulkan akibat perawatan di Rumah Sakit juga membutuhkan biaya yang besar.

Kesembuhan pasca henti jantung sering kali dikaitkan dengan kecepatan dan ketepatan dalam pemberian resusitasi jantung paru (RJP), kecepatan pemberian defibrilasi dan pemberian bantuan hidup yang lebih maju dengan menggunakan obat-obatan. Sebanyak 66 per 100.000 populasi pasien yang mendapatkan RJP setiap tahunnya di Eropa, dan diantara kelompok tersebut diketahui lebih dari 50% mengalami kerusakan syaraf permanen. Beberapa penelitian klinis telah dilakukan untuk mencegah kerusakan syaraf akibat henti jantung, diantaranya dengan melakukan hipotermi terapeutik.

HIPOTERMI TERAPEUTIK

Hipotermi terapeutik adalah proses penurunan suhu pusat tubuh pasien untuk memberi perlindungan terhadap kerusakan syaraf akibat iskemia (Alzmoon, S. dkk, 2011). Hipotermia terapeutik dilakukan dengan

menurunkan suhu pusat tubuh pasien secara terkontrol untuk menghindari kerusakan organ sekunder pada pasien yang mengalami koma (Moore, E.M. dkk., 2011).

Hipotermi terapeutik pertama kali digunakan tahun 1973 sebagai terapi untuk pasien kanker. Walaupun hasilnya tidak menunjukkan efektifitas terapi kanker, akan tetapi hasilnya menunjukkan manfaat untuk perlindungan syaraf. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa hipotermi terapeutik menunjukkan peningkatan fungsi syaraf dan menekan angka kematian pada pasien henti jantung yang tetap mengalami koma pasca RJP. Penelitian-penelitian tersebut menjadi dasar bagi *The Advanced Life Support Task Force of The International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) tahun 2003 untuk merekomendasikan pemberian hipotermi terapeutik selama 12 sampai 24 jam pada pasien yang mengalami sirkulasi spontan pasca henti jantung di luar Rumah Sakit. Petunjuk terbaru yang diterbitkan oleh *American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care* juga memberikan rekomendasi yang sama (Moore, E.M. dkk., 2011).

PENGATURAN SUHU TUBUH

Panas di dalam tubuh dihasilkan dari gerakan otot, asimilasi makanan, dan semua proses vital yang berperan dalam tingkat metabolisme basal. Panas dikeluarkan dari tubuh melalui radiasi, konduksi, penguapan air di saluran napas dan kulit, serta melalui feses dan urine. Keseimbangan antara pembentukan dan pengeluaran panas menentukan suhu tubuh. Suhu tubuh mempengaruhi kecepatan reaksi-reaksi kimia dan sistem enzim dalam melakukan fungsi tubuh normal (Ganong, W.F., 1995).

Berbagai bagian tubuh manusia memiliki suhu tubuh yang berlainan, dan besar perbedaan suhu antara bagian-bagian tubuh dengan suhu lingkungan juga bervariasi. Ekstremitas umumnya lebih dingin daripada bagian tubuh lainnya. Suhu rektum merupakan cerminan suhu pusat tubuh dan paling sedikit dipengaruhi oleh perubahan suhu lingkungan. Otak memiliki temperatur sedikit lebih tinggi dibandingkan suhu pusat tubuh, dan dapat meningkat $0,1-2,0^{\circ}\text{C}$ *post-injury*, terlebih lagi jika terjadi demam akan menyebabkan hiperaktifitas selular (Moore, E.M. dkk., 2011).

Pada manusia, nilai normal untuk suhu oral adalah 37°C ($98,6^{\circ}\text{F}$), tetapi pada sebuah penelitian besar terhadap orang-orang muda normal, suhu oral pagi hari rata-rata adalah $36,7^{\circ}\text{C}$ dengan simpang baku $0,2^{\circ}\text{C}$. Suhu oral

pada keadaan normal $0,5^{\circ}$ C lebih rendah dari suhu rektum, akan tetapi suhu oral dipengaruhi oleh banyak faktor seperti makanan/ minuman panas atau dingin, mengunyah permen karet, merokok, dan bernapas melalui mulut. Suhu pusat tubuh mengalami fluktuasi sirkadian teratur sebesar $0,5 - 0,7^{\circ}$ C. Biasanya suhu paling rendah pada jam 06.00 pagi dan tertinggi pada malam hari. Peningkatan suhu tubuh dapat terjadi pada beberapa kondisi seperti peningkatan aktifitas fisik dan peningkatan metabolisme akibat penyakit (Ganong, W.F., 1995).

Penyesuaian termoregulatoris melibatkan respon-respon lokal serta respon reflek yang lebih menyeluruh. Respon-respon reflek yang diaktifkan oleh hipotermi dikontrol dari hipotalamus posterior. Respon-respon reflek yang diaktifkan oleh hipertermi dikontrol oleh hipotalamus anterior, dan sebagian termoregulasi hipertermi masih tetap terjadi setelah deserebrasi pada tingkat rostral otak tengah. Rangsangan hipotalamus anterior menyebabkan peningkatan pengeluaran panas (misal: vasodilatasi kulit, berkeringat, peningkatan pernapasan) dan penurunan pembentukan panas (misal: anoreksia, apatis dan inersia). Rangsangan hipotalamus posterior menyebabkan peningkatan pembentukan panas (misal: menggigil, lapar, peningkatan aktivitas volunter, peningkatan sekresi norepinefrin dan epinefrin) dan penurunan pengeluaran panas (misal: vasokonstriksi tubuh, menggulung tubuh).

MEKANISME HIPOTERMI TERAPEUTIK

Beberapa mekanisme telah menjelaskan bagaimana hipotermi terapeutik dapat melindungi tubuh dari kerusakan organ sistemik. Pada kondisi hipotermi, jaringan tubuh hanya membutuhkan perfusi yang lebih sedikit, dan kecepatan perfusi berkurang 6 – 7 % untuk setiap penurunan suhu 1° C. Hipotermi terapeutik mampu mengatasi masalah defisit oksigen, *adenosine triphosphate* dan glukosa yang terjadi selama iskemia serebral dengan cara menurunkan kebutuhan metabolisme tubuh, menurunkan penumpukan berlebih kalsium intrasel, dan menurunkan kecepatan reaksi enzim. Menurunnya metabolisme tubuh juga akan menurunkan produksi karbon dioksida dan akan mencegah kerusakan jaringan akibat terhentinya atau keterbatasan suplai oksigen, *adenosine triphosphate* dan glukosa (Alzmoon, S. dkk, 2011).

Setelah terjadi iskemia, sel-sel yang ada disekitarnya akan mengalami reperfusi, dan perbaikan yang terjadi bervariasi derajatnya (mengalami

nekrosis atau mengalami apoptosis). Hipotermi dapat menghambat proses apoptosis (kematian sel) pada tahap yang lebih dini dengan meningkatkan *anti-apoptotic protein, Bcl 2* (Kabon, Bacher & Spiss, 2003).

Terhentinya aliran darah selama lima menit pasca henti jantung akan menyebabkan pelepasan radikal bebas bersama mediator *proinflammatory* lainnya. Sekitar 1 jam setelah terhentinya aliran darah, akan terjadi proses inflamasi dan penumpukan *polymorphonuclear leukocytes macrophages/microglia* yang akan menambah kerusakan jaringan (Moore, E.M. dkk., 2011). Penelitian yang dilakukan Globus dkk. menunjukkan bahwa hipotermi terapeutik (30° C) yang diberikan 3 jam pasca iskemia memiliki hubungan yang signifikan dengan penurunan *2,3-dihydroxybenzoic acid* (2,3-DHBA) sebagai indikator radikal bebas. Menurunnya pelepasan radikal bebas memungkinkan *endogenous antioxidant* untuk memenuhi kebutuhan tubuh (Kabon, Bacher & Spiss, 2003).

Mekanisme lain yang terjadi pasca henti jantung adalah terganggunya reperfusi akibat oedema cerebral yang akan merusak sawar darah-otak. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipotermi ringan mampu mengurangi permeabilitas pembuluh darah sehingga mengurangi oedema cerebral yang dapat mencegah kerusakan sawar darah-otak (Chi, Liu, & Weiss, 2001; Jurkovich dkk., 1988). Selain itu pada kondisi otak yang normal, hipotermia terapeutik dapat mengurangi *cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂)* sebanyak 6% untuk penurunan suhu 1° C, sehingga mengurangi aktivitas kelistrikan di otak (Nolan, Morley, Hoek & Hickey, 2003).

MANFAAT HIPOTERMI TERAPEUTIK

Clinical trial yang dilakukan oleh Bernard dkk. (2002) dengan sampel sebanyak 77 orang pada tiap kelompok dan penurunan suhu pusat tubuh dimulai sejak pasien dibawa ke Rumah Sakit dan mendapatkan RJP selama 12 jam dengan target suhu 33° C. Hasil penelitian tersebut menunjukkan kondisi neurologis yang diinginkan (kesembuhan yang baik dan kecacatan ringan yang diukur dengan menggunakan *Barthel Index*) pada kelompok hipotermi sebanyak 49% dan pada kelompok normotermi sebanyak 26%. Pada analisa multivariat diketahui bahwa *odd risk* (OR) untuk mendapatkan kondisi neurologis yang baik sebesar 5,25 pada kelompok hipotermi dibandingkan kelompok normotermi (95% CI 1,47 – 18,76, $p = 0,011$).

Penelitian yang dilakukan oleh Holzer (2002) menunjukkan adanya perbedaan frekuensi mortalitas 6 bulan pasca henti jantung pada kelompok hipotermi dibandingkan dengan kelompok normotermi, yaitu sebanyak 41% pada kelompok hipotermi, dan 55% pada kelompok normotermi. Risiko untuk mengalami kematian 6 bulan pasca henti jantung pada kelompok hipotermi sebesar 0,74 kali dibandingkan dengan kelompok normotermi (95% CI 0,58 – 0,95, $p = 0,02$), hal ini menunjukkan bahwa hipotermi memberi efek protektif terhadap kematian dalam 6 bulan pasca henti jantung.

Sebuah *randomized clinical trial* dilakukan oleh Lopez dkk. (2012) dengan mengambil 36 pasien yang mengalami henti jantung di luar Rumah Sakit yang memiliki saksi ketika henti jantung terjadi, sirkulasi kembali spontan dalam waktu ≤ 60 menit setelah henti jantung, berusia > 18 tahun dan ritme jantung awal dapat diresusitasi (misal, ventricular fibrilasi dan *pulseless ventricular tachycardia*). Pasien dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang diterapi dengan temperatur 32°C ($n=18$) dan kelompok dengan temperatur 34°C ($n=18$). Penelitian dilakukan selama tiga tahun mulai Maret 2008 sampai Agustus 2011 untuk mengetahui pengaruh hipotermi terapeutik dengan level temperatur yang berbeda pada pasien henti jantung. Hasilnya diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada beberapa komplikasi yang terjadi dalam 7 hari pertama, seperti perdarahan ($p=0,2$), infeksi ($p=0,5$), hipokalemia ($p=0,2$), emboli pulmoner ($p=0,3$), trombosis vena dalam ($p=0,3$), *pressure ulcers* ($p=1$), *ventricular malignant arrhythmia* ($p=0,5$). Perbedaan yang signifikan terlihat pada komplikasi kejang ($p=0,0002$), pada kelompok responden yang suhu pusat tubuh 32°C lebih rendah persentasenya (5,6%) dibandingkan dengan kelompok responden yang suhu pusat tubuh 34°C (61,1%). Selain itu, perbedaan yang hampir signifikan juga terlihat pada insiden bradikardi ($p=0,054$) yaitu, 38,9% pada kelompok responden yang suhu pusat tubuh 32°C , dan 11,1% pada kelompok responden yang suhu pusat tubuh 34°C . Selain itu, diketahui bahwa kelompok responden yang suhu pusat tubuh 32°C menunjukkan outcome neurologis yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok responden yang suhu pusat tubuh 34°C (risk ratio=2,36, 95% CI=0,97-5,77, $p=0,059$). Peneliti menyimpulkan bahwa hipotermi terapeutik dengan level pendinginan yang lebih rendah (32°C) memberikan outcome yang diinginkan yang lebih baik dibandingkan dengan level pendinginan yang lebih tinggi 34°C pada pasien pasca henti jantung.

PROSEDUR HIPOTERMI TERAPEUTIK

Prosedur hipotermi terapeutik terdiri dari tiga fase, yaitu fase induksi, fase mempertahankan (*maintenance*) dan fase penghangatan kembali (*re-warming*). Fase induksi bertujuan untuk mengurangi suhu pusat tubuh hingga mencapai target secepat mungkin. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang efektif ketika penurunan suhu tubuh dilakukan secepat mungkin atau dalam 4-8 jam setelah sirkulasi tubuh spontan pasca RJP. Suhu pusat tubuh yang disarankan pada hipotermi terapeutik adalah 32 – 35° C (hipotermi ringan dan sedang). Beberapa metode yang dilakukan untuk mencapai suhu tubuh yang ditargetkan antara lain:

1. Pendinginan permukaan dengan udara (*surface cooling by air*), yaitu metode tradisional dengan cara memaparkan kulit dengan udara, yang dapat dikombinasikan dengan kompres atau *air-circulating cooling blankets* menambah efektifitas pendinginan.
2. Pendinginan permukaan dengan cairan (*surface cooling by fluid*), yaitu dengan menggunakan es balok (diletakkan di lipatan paha, axilla dan leher), *water-circulating cooling blankets*, kain pembungkus, *hydrogel-coated water-circulating pads*.
3. Pendinginan inti (*core-cooling*), yaitu dengan cara memberikan infus cairan kristaloid, seperti normal saline (NaCl 0,9%) 40 ml/ kgBB selama 30 menit dengan suhu sedingin es (2 – 4° C) (Rajek, Greif & Sessler, 2000). Cara lain yang dapat dipakai adalah dengan cara kumbah lambung atau rektum, *endovascular cooling catheter*, *extracorporeal methode* (Lyon, Robertson & Clegg, 2010).

Fase selanjutnya adalah mempertahankan (*maintenance*) suhu pusat tubuh hipotermi selama 12 – 24 jam. Pada fase ini suhu pusat tubuh, tanda – tanda vital dan elektrolit serum dikontrol ketat untuk menjamin stabilitas kondisi pasien. Suhu pusat tubuh dimonitor dan didokumentasikan setiap 30 menit melalui suhu rektum, esofagus atau kandung kemih. Selama fase ini, tindakan pencegahan terhadap efek samping yang tidak diinginkan (seperti infeksi nosokomial, *pressure ulcer*) sangat diperhatikan, khususnya jika durasi hipotermi diperpanjang. Pada fase ini, tindakan kolaboratif dengan memberikan sedatif dan *neuromuscular block* dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya menggigil.

Fase penghangatan kembali (*re-warming*) adalah proses meningkatkan suhu pusat tubuh secara perlahan hingga mencapai batas normal. Monitor suhu tubuh dilakukan setiap 15 menit selama 2 jam.

Peningkatan suhu tubuh dilakukan dalam periode 8 jam atau peningkatan 0,1 – 0,3°C per jamnya (Alzmoon, S. dkk, 2011; Lopez dkk., 2012). Peningkatan suhu pusat tubuh dilakukan secara perlahan karena beberapa alasan, yaitu untuk mencegah hipertermi mendadak, untuk meminimalisasi gangguan elektrolit akibat perpindahan elektrolit antara ruang intrasel dengan ekstrasel, untuk mengurangi sensitifitas insulin dan risiko hipoglikemi jika pasien mengkonsumsi insulin. Proses penghangatan kembali yang sangat lambat juga penting untuk mencegah bertambah parahnya mekanisme kerusakan sel akibat proses penghangatan kembali yang terlalu cepat. Selain itu, proses yang dilakukan secara perlahan berguna untuk meminimalisasi derajat vasodilatasi sehingga tekanan darah sistemik dan tekanan perfusi cerebral dapat dipertahankan pada batas normal. Suhu pusat tubuh normal merupakan target yang harus dipertahankan pada fase ini untuk mencegah efek buruk akibat kerusakan sel yang terjadi pada kondisi hipertermi (Moore, E.M. dkk., 2011).

Setelah penghangatan kembali dilakukan, monitor terhadap hemodinamika dan suhu tubuh tetap harus dilakukan dengan mempertahankan suhu tubuh 37-38⁰C selama 48 jam. Selain itu, pemberian sedatif dan *neuromuscular block* dapat mulai diturunkan dan dimulainya pemberian nutrisi dan fisioterapi.

EFEK SAMPING HIPOTERMI

Hipotermi pasca henti jantung tidak hanya memberi manfaat, tapi juga berpotensi menimbulkan efek samping terutama jika prosedur yang dilakukan tidak tepat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa proses pendinginan yang berlebih sehingga suhu pusat tubuh turun drastis dalam waktu singkat, proses penghangatan kembali yang terlalu cepat, dan durasi hipotermi yang diperpanjang (lebih dari 24 jam hingga 7 hari) menimbulkan efek samping bagi pasien.

Proses pendinginan yang berlebih (< 32° C) cenderung untuk menimbulkan efek samping berupa aritmia, koagulopati, hipovolemia, dan menggigil pada pasien yang sadar. Aritmia terjadi disebabkan karena peningkatan kecepatan *intracellular electrolyte shift* sehingga meningkatkan pelepasan kalium dan magnesium. Menggigil selama prosedur pendinginan dapat menyebabkan peningkatan konsumsi oksigen, sehingga kondisi ini harus dicegah selama prosedur pendinginan. Menggigil jarang terjadi pada

pasien yang diberikan sedatif atau *neuromuscular block* (Alzmoon, S. dkk, 2011; Kabon, Bacher & Spiss, 2003).

Proses penghangatan kembali yang terlalu cepat menyebabkan vasodilatasi yang berlebih menyebabkan gangguan elektrolit (seperti hiperkalemia), peningkatan tekanan darah, dan peningkatan tekanan intrakranial akibat peningkatan permeabilitas vaskuler. Selain itu, peningkatan suhu pusat tubuh yang terlalu cepat berisiko hipertermi yang dapat menyebabkan peningkatan metabolisme (Alzmoon, S. dkk, 2011; Moore, E.M. dkk., 2011).

Durasi hipotermi yang memanjang terbukti mengurangi imunitas akibat vasokonstriksi yang memperlambat migrasi leukosit dan fagositosis. Selain itu, penekanan respon *pro-inflammatory* akibat penurunan *pro-inflammatory cytokines synthesis* yang meningkatkan risiko infeksi. *Pressure ulcer* juga dapat ditemukan akibat imobilisasi dalam waktu lama pada pasien yang mendapatkan terapi hipotermi yang diperpanjang durasinya (Kabon, Bacher & Spiss, 2003). Hipotermi juga menyebabkan penguraian obat di hati dan ginjal menjadi lebih lambat, sehingga durasi hipotermi yang memanjang dikhawatirkan menimbulkan akumulasi obat di dalam tubuh. Modifikasi dosis obat selama hipotermi terapeutik perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya efek samping yang tidak diinginkan (Moore, E.M. dkk., 2011).

SIMPULAN

Ketahanan hidup dan derajat kecacatan pasca henti jantung merupakan target yang diinginkan bagi kesehatan masyarakat. Walaupun morbiditas dan mortalitas pasca henti jantung dipengaruhi oleh banyak faktor, hipotermi terapeutik telah terbukti memberi manfaat bagi pasien dewasa pasca henti jantung dalam meningkatkan ketahanan hidup dan mengurangi derajat kecacatan di beberapa negara. Hasil yang efektif dan diinginkan dari hipotermi terapeutik memerlukan pengontrolan yang ketat dan penatalaksanaan prosedur yang tepat untuk setiap fase (fase induksi (*induction*), fase mempertahankan suhu (*maintenance*), dan fase penghangatan kembali (*re-warming*)). Hipotermi terapeutik merupakan tindakan non-farmakologis sehingga dibutuhkan peran perawat yang sangat besar dalam proses ini untuk menghindari efek samping yang tidak diinginkan dan meningkatkan efektifitas hasil. Penerapan hipotermi terapeutik di Indonesia belum banyak diterapkan di Rumah Sakit maupun di

unit pelayanan kesehatan. Hal ini sangat disayangkan, mengingat besarnya manfaat hipotermi terapeutik dan murah.

REFERENSI

- Alzmoon, S. dkk. (2011). Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia. *Cardiology in review*, 19 (03), 108-114.
- Becker, LB. dkk. (1993). Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med*, 22, 86-91.
- Bernard dkk. (2002). Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 346, 557 – 563.
- Chi, Liu & Weiss. (2001). Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anaesthesiology*, 96, 933-998.
- Ganong, W.F. (1995). *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi 17. Jakarta: EGC.
- Holzer, M. (2002). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England Journal of Medicine*, 346 (8), 549-556.
- Jurkovich dkk. (1988). Hypothermia prevents increased capillary permeability following ischemia-reperfusion injury. *J. Surg. Res.*, 44, 514-521.
- Kabon, Bacher & Spiss. (2003). Therapeutic hypothermia. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 17 (4), 551-568.
- Kemenkes RI. (2007). *Riset kesehatan dasar 2007*. Jakarta: Badan penelitian dan pengembangan kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Lopez dkk. (2012). Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest: pilot trial comparing 2 levels of target temperature. *Circulation: Journal of The American Heart Association*, 126, 1-8.
- Lyon, Robertson & Clegg. (2010). Therapeutic hypothermia in the emergency department following out-of-hospital cardiac arrest. *Emerg Med J*, 27, 418-423.

- Moore, E.M. dkk. (2011). Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Int. J. Care Injured*, 27 (03), 1-12.
- Nolan, Morley, Hoek & Hickey. (2003). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee in resuscitation. *Circulation*, 108, 118-121.
- Rajek, Greif & Sessler. (2000). Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4 degrees C and 20 degrees C) fluid: isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology*, 93, 629 – 637.