

DISERTASI

**PERBANDINGAN DUA METODE PENGUKURAN INDEKS
KEBOCORAN KAPILER DAN HUBUNGANNYA DENGAN
AKUMULASI CAIRAN PADA PASIEN SEPSIS DI ICU**

***THE COMPARISON OF TWO METHODS FOR MEASURING
CAPILLARY LEAK INDEX (CLI) AND ITS CORRELATION
WITH FLUID ACCUMULATION IN SEPTIC PATIENTS IN THE
INTENSIVE CARE UNIT (ICU)***



Agus Priyanto

C018202001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPELIALIS
ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
KONSENTRASI TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PERBANDINGAN DUA METODE PENGUKURAN INDEKS
KEBOCORAN KAPILER DAN HUBUNGANNYA DENGAN
AKUMULASI CAIRAN PADA PASIEN SEPSIS DI ICU**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Subspesialis (Sp-2)

Program Studi

Subspesialis Anestesiologi Dan Terapi Intensif

Konsentrasi Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh :

Agus Priyanto

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS ANESTESIOLOGI
DAN TERAPI INTENSIF
KONSENTRASI TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN (DISERTASI)

**PERBANDINGAN DUA METODE PENGUKURAN INDEKS
KEBOCORAN KAPILER DAN HUBUNGANNYA DENGAN
AKUMULASI CAIRAN PADA PASIEN SEPSIS DI ICU**

Disusun dan diajukan oleh:

**dr. Agus Priyanto, Sp.An-TI
Nomor Pokok : C018202001**

**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Subspesialis Anestesiologi dan
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

Pada tanggal 02 Oktober 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,



**Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K)
NIP. 19810411 201404 2 001**

Pembimbing Pendamping,



**Dr. dr. Faisal, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K)
NIP. 19770813 200812 1 002**

**Ketua Program Studi
Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



**Prof. Dr. dr. M. Ramli Ahmad, Sp.An-TI,
Subsp.M.N.(K), Subsp.An.O.(K)
NIP. 19590323 198702 1 001**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



**Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001**

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda – tangan di bawah ini :

Nama : Agus Priyanto

NIM : C018202001

Program Studi : Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif

Jenjang : Sp2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul **PERBANDINGAN DUA METODE PENGUKURAN INDEKS KEBOCORAN KAPILER DAN HUBUNGANNYA DENGAN AKUMULASI CAIRAN PADA PASIEN SEPSIS DI ICU**, adalah karya tulisan saya sendiri, bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain dan bahwa skripsi/tesis/disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi skripsi/tesis/disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 01 November 2024



Agus Priyanto

PRAKATA

Segala puji syukur kepada Allah atas segala rahmat, berkat dan karunia-Nya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Pertama-tama, saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada keluarga dan orang-orang terdekat saya yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menyelesaikan disertasi ini dengan baik.

Saya juga berterima kasih kepada dosen pembimbing Dr. dr. Haizah Nurdin, Sp.An-TI, Subsp.TI (K) dan Dr. dr. Faisal Muchtar, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K), yang telah meluangkan waktu dan selalu memberikan arahan, masukan, dan bimbingan selama proses penelitian. Terima kasih atas kesabaran, dedikasi dan dukungannya.

Saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf pengajar Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif atas segala dukungan dan bimbingan yang diberikan selama proses pendidikan. Saya juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf administrasi Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif atas segala bantuan yang diberikan selama proses pendidikan. Tidak lupa, saya mengucapkan terima kasih kepada teman sejawat PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif baik dari jenjang Sp1 maupun Sp2, yang senantiasa memberikan semangat dalam menjalani pendidikan. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan praktik medis di masa depan.

Makassar, 1 November 2024



Agus Priyanto

ABSTRAK

Pendahuluan

Sepsis merupakan kondisi yang mengancam jiwa yang ditandai dengan ketidakseimbangan cairan akibat kebocoran pembuluh darah, yang menyebabkan komplikasi seperti edema jaringan dan disfungsi organ. Penilaian kebocoran kapiler yang akurat dapat membantu dalam manajemen cairan dan meningkatkan hasil. Penelitian ini membandingkan dua metode untuk mengukur Indeks Kebocoran Kapiler (CLI) dan mengevaluasi korelasinya dengan akumulasi cairan pada pasien ICU sepsis. Tujuannya adalah untuk menentukan metode mana yang lebih baik dalam memprediksi kelebihan cairan.

Metode

Penelitian retrospektif ini melibatkan 50 pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUD Dr. Wahidin Sudirohusodo dari tahun 2022 hingga 2023. CLI diukur menggunakan dua metode: CLI 1 ($\text{CRP/Albumin} \times 100$) dan CLI 2 ($\text{selisih hematokrit/keseimbangan cairan} \times \text{luas permukaan tubuh} \times 1000$). Keseimbangan cairan dari hari ke-1 hingga ke-5 dicatat. Analisis Karakteristik Operasional Penerima (ROC) digunakan untuk menilai nilai diagnostik setiap metode CLI dalam memprediksi akumulasi cairan dan mortalitas.

Hasil

CLI 1 menunjukkan akurasi 48% dalam memprediksi akumulasi cairan pada hari ke-3, dengan sensitivitas 45,4% dan spesifisitas 50,0%. CLI 2 menunjukkan akurasi 34%, dengan sensitivitas 40,9% dan spesifisitas 28,5%. Kedua metode menunjukkan korelasi yang lemah dengan keseimbangan cairan, tetapi CLI 1 sedikit lebih baik.

Kesimpulan

CLI 1 merupakan prediktor akumulasi cairan yang lebih andal dibandingkan dengan CLI 2, meskipun kedua metode memiliki akurasi diagnostik yang terbatas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyempurnakan indeks ini untuk aplikasi klinis.

Kata Kunci : Sepsis, Capillary Leak Index (CLI), Fluid Accumulation, Intensive Care Unit (ICU)

ABSTRACT

Introduction

Sepsis is a life-threatening condition characterized by fluid imbalance due to vascular leakage, leading to complications such as tissue edema and organ dysfunction. Accurate assessment of capillary leak can aid in fluid management and improve outcomes. This study compares two methods for measuring the Capillary Leak Index (CLI) and evaluates their correlation with fluid accumulation in septic ICU patients. The aim is to determine which method better predicts fluid overload.

Methods

This retrospective study included 50 septic patients treated in the ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital from 2022 to 2023. CLI was measured using two methods: CLI 1 ($\text{CRP/Albumin} \times 100$) and CLI 2 ($\text{hematocrit difference/fluid balance} \times \text{body surface area} \times 1000$). Fluid balance from day 1 to 5 was recorded. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was used to assess the diagnostic value of each CLI method in predicting fluid accumulation and mortality.

Results

CLI 1 demonstrated an accuracy of 48% in predicting fluid accumulation on day 3, with a sensitivity of 45.4% and specificity of 50.0%. CLI 2 showed an accuracy of 34%, with a sensitivity of 40.9% and specificity of 28.5%. Both methods showed a weak correlation with fluid balance, but CLI 1 was marginally better.

Conclusion

CLI 1 is a more reliable predictor of fluid accumulation compared to CLI 2, though both methods have limited diagnostic accuracy. Further research is needed to refine these indices for clinical application.

Keywords : Sepsis, Capillary Leak Index (CLI), Fluid Accumulation, Intensive Care Unit (ICU)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA.....	iii
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Hipotesis.....	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
1.5.1 Bidang Akademik.....	3
1.5.2 Bidang Penelitian.....	3
1.5.3 Bidang Klinis.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Definisi Sepsis	4
2.2 Kriteria Klinis Pasien Sepsis (SOFA score).....	6
2.3 qSOFA (quick SOFA)	6
2.4 Syok Sepsis.....	7
2.5 Balans Cairan Pada Pasien Sepsis	9
2.6 Hubungan Balans Cairan Kumulatif Dengan Mortalitas.....	12
2.7 Patofisiologi Kebocoran Kapiler	12
2.8 Pengukuran Kebocoran Pembuluh darah.....	14

BAB 3 KERANGKA PENELITIAN.....	16
3.1 Kerangka Teori	16
3.2 Kerangka Konsep.....	17
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	18
4.1 Desain Penelitian	18
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	18
4.2.1 Tempat Penelitian.....	18
4.2.2 Waktu Penelitian	18
4.3 Populasi dan Sampel.....	18
4.3.1 Populasi.....	18
4.3.2 Sampel.....	18
4.4 Perkiraan Besar Sampel.....	18
4.5 Kriteria Inklusi, Esklusi	19
4.5.1 Kriteria Inklusi	19
4.5.2 Kriteria Esklusi.....	19
4.6 Persetujuan Etik Penelitian	20
4.7 Cara Penelitian.....	20
4.8 Alur Penelitian.....	21
4.9 Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	21
4.9.1 Identifikasi Variabel.....	21
4.9.2 Klasifikasi variabel.....	21
4.10 Definisi Operasional	22
BAB V HASIL PENELITIAN	24
5.1 Karakteristik Dasar	24
5.2 Titik Potong Capillary Leakage Index (CLI) 1 dan 2 terhadap Kejadian Mortalitas.....	25
5.3 Titik Potong Balans Cairan Hari ke-3 terhadap Kejadian Mortalitas	26
5.4 Titik Potong SOFA <i>score</i> terhadap Kejadian Mortalitas	26
5.5 Perbandingan <i>Capillary Leakage Index</i> (CLI) 1 dan CLI 2 terhadap Balans Cairan Hari ke-3	27
5.6 Perbandingan <i>Capillary Leakage</i> (CLI) 1 dan 2 terhadap SOFA <i>score</i>	28

5.7 Uji Korelasi CLI 1 dan CLI 2 terhadap Balans Cairan Hari ke-3	29
BAB VI PEMBAHASAN.....	31
6.1 Data Demografi <i>Capillary Leakage</i> dan Hubungannya Sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Sepsis.....	31
6.2 Hubungan Balans Cairan dan SOFA Score dengan Mortalitas pada Pasien Sepsis	33
6.3 Capillary leakage sebagai prediktor balans cairan	36
6.4 Hubungan CLI dengan SOFA score	39
6.5 Korelasi CLI dengan Balans Cairan.....	42
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	45
7.1 Simpulan	45
7.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome).....	5
Tabel 2. Skor SOFA	7
Tabel 3. qSOFA	8
Tabel 4. Istilah dan definisi baru : sepsis-3.....	9
Tabel 5. Karakteristik Dasar Pasien	24
Tabel 6. Nilai Diagnostik CLI 1 terhadap Balans Cairan Hari ke-3	27
Tabel 7. Nilai Diagnostik CLI 2 terhadap Balans Cairan Hari ke-3	28
Tabel 8. Nilai Diagnostik CLI 1 terhadap SOFA Score	29
Tabel 9. Nilai Diagnostik CLI 2 terhadap SOFA Score	29
Tabel 10. Uji Korelasi CLI 1 dan Balans Cairan Hari ke-3	30
Tabel 11. Uji Korelasi CLI 2 dan Balans Cairan Hari ke-3	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Alur Diagnosa Pasien Sepsis (Singer et al., 2016).....	10
Gambar 2. Titik Potong Terbaik Berdasarkan Kurva ROC	25
Gambar 3. Titik Potong Balans Cairan Hari ke-3 terhadap Mortalitas.....	26
Gambar 4. Titik Potong SOFA Score terhadap Mortalitas	27

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis adalah sindroma inflamasi sistemik dan menjadi penyebab kematian tertinggi di ruang intensive care unit (ICU) / ruang perawatan intensif. Sekitar 30% pasien akan mengalami sepsis pada saat masuk atau selama dirawat di ICU. Guideline / pedoman sepsis yang ada saat ini merekomendasikan pemberian terapi infus cairan intravena (IV) untuk meningkatkan aliran balik vena / *venous return* (VR), volume sekuncup jantung / *stroke volume* (SV), curah jantung / *cardiac output* (CO), dan pada akhirnya diharapkan memperbaiki perfusi jaringan (Rhodes et al., 2017)

Pada pasien sepsis memiliki karakteristik dimana terjadi kerusakan atau berkurangnya fungsi penghalang endotel dan kerusakan glikokaliks sehingga akan menyebabkan sebagian besar cairan infus meninggalkan ruang intravaskular dalam waktu singkat (Sánchez et al., 2011). Meskipun pasien sepsis yang menunjukkan respons terhadap cairan / fluid responsiveness, cairan IV hanya mempunyai pengaruh kecil terhadap volume darah dan efek ini mungkin tidak bertahan lama (Nunes et al., 2014).

Peningkatan permeabilitas pembuluh darah atau sindrom kebocoran pembuluh darah (*vascular leak syndrome*) yang terjadi pada pasien sepsis akan menyebabkan gangguan fisiologis seperti rendahnya volume darah yang bersirkulasi, gangguan kapasitas pengikatan obat akibat hilangnya protein plasma, dan kegagalan organ akibat edema jaringan. Banyak penelitian menunjukkan hubungan antara keseimbangan cairan positif dengan gangguan fungsi organ dan risiko kematian yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit kritis di ICU (Malbrain et al., 2014).

Mengukur kebocoran cairan / *vascular leakage* dan protein dalam pembuluh darah memerlukan peralatan khusus yang mungkin tidak tersedia secara luas. Indeks kebocoran kapiler / *capillary leak index* (CLI) adalah suatu metode pengukuran

kebocoran kapiler yang dilakukan secara non-invasif yang dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis dan memandu dalam pemberian terapi cairan pada pasien sepsis (Chandra et al., 2022).

Oleh karena itu peneliti ingin membandingkan dua metode atau cara pengukuran indeks nilai indek kebocoran kapiler / CLI dan ingin mengetahui hubungan keduanya dengan akumulasi cairan pada pasien sepsis yang di rawat di ruang ICU.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ada perbedaan antara dua metode pengukuran indeks kebocoran kapiler / CLI dan apakah ada hubungannya dengan jumlah akumulasi cairan pada pasien sepsis di ICU.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai perbandingan antara dua metode pengukuran indeks kebocoran kapiler dan hubungannya dengan akumulasi cairan pada pasien sepsis di ICU.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai indek kebocoran kapiler / CLI pada pasien sepsis di ICU
2. Menilai korelasi CLI terhadap akumulasi cairan pada hari ke 3 pada pasien sepsis di ICU
3. Menilai korelasi CLI terhadap skor SOFA pada pasien sepsis di ICU
4. Menilai korelasi CLI terhadap angka mortalitas pada pasien sepsis di ICU

1.4 Hipotesis

Tidak ada perbedaan antara dua metode pengukuran indeks kebocoran kapiler / CLI dengan hubungannya dalam jumlah akumulasi cairan pada pasien sepsis di ICU.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan memberi pengetahuan mengenai perbedaan antara dua metode pengukuran indeks kebocoran kapiler / CLI dan mengetahui hubungannya dengan jumlah akumulasi cairan pada pasien sepsis di ICU.

1.5.2 Bidang Penelitian

Memberikan masukan bagi penelitian lebih lanjut mengenai tatalaksana pemberian cairan pada pasien sepsis dengan mempertimbangkan kelebihan cairan dengan melihat CLI pada pasien di ICU.

1.5.3 Bidang Klinis

Dapat memprediksi dan meningkatkan kewaspadaan diawal perawatan pasien sepsis yang akan berkembang mengalami komplikasi kegagalan multiorgan, dengan melihat nilai dari CLI klinisi bisa lebih berhati-hati pada pasien yang kemungkinan terjadi sindroma kebocoran kapiler yang akan meningkatkan angka mortalitasnya.

Memberikan gambaran mortalitas pada pasien sepsis yang dilihat hubungannya dengan nilai dari CLI nya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Sepsis

Sepsis adalah suatu sindrom kelainan fisiologis, patologis, dan biokimiawi yang disebabkan oleh infeksi. Definisi sepsis pada awalnya dikembangkan pada konferensi konsensus 1991 di mana kriteria SIRS (systemic inflammatory response syndrome) ditetapkan dan sekarang definisi ini dikenal sebagai Sepsis-1. Empat kriteria SIRS yaitu takikardia (denyut jantung >90 denyut/menit), takipnea (laju pernapasan >20 kali/menit), demam atau hipotermia (suhu >38 atau <36), dan leukositosis sel darah putih >12000/mm³, leukopenia sel darah putih <4000/mm³ atau bandemia dimana immature bands > 10%) (tabel 1). Pasien sepsis ditegakkan apabila memenuhi dua atau lebih kriteria SIRS, dan adanya infeksi atau suspek infeksi yang menyebabkan timbulnya SIRS. Sepsis yang disertai dengan komplikasi disfungsi organ disebut sepsis berat, yang dapat berkembang menjadi syok septik, yang didefinisikan sebagai *sepsis-induced hypotension persisting* atau hipotensi yang diinduksi sepsis yang menetap meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang memadai (Bone et al., 1992). Pada tahun 2001 Levi et al. memperbarui definisi sepsis yang sekarang dikenal sebagai sepsis-2, yang pada dasarnya definisi sepsis-2 sama dengan kriteria sepsis-1 tetapi lebih diperluas daftar kriteria diagnostik untuk sepsis (Levy et al., 2003).

Pada tahun 2016 Singer et al memperkenalkan rekomendasi baru tentang sepsis dan dikenal sebagai definisi sepsis-3. Definisi sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan karena disregulasi respon host terhadap infeksi. Pada definisi ini SIRS (systemic inflammatory response syndrome) dihilangkan dan disfungsi organ dapat diidentifikasi dengan suatu kondisi perubahan akut yang berhubungan dengan infeksi minimal 2 poin atau lebih pada penilaian *Sequential Organ Failure Assesstment* (SOFA score) (tabel 2) meningkatkan angka mortalitas sebesar 10% yang disertai adanya infeksi (Singer

et al., 2016). Penentuan diagnosa sepsis pada pasien dengan infeksi dapat menggunakan skor qSOFA (tabel 3), dimana dua dari tiga kriteria dapat memenuhi kriteria sepsis. Sedangkan syok septik adalah sepsis dengan hipotensi yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan MAP minimal 65 mmHg dan serum laktat diatas 2 mmol/L meskipun telah diberikan resusitasi cairan yang adekuat, dimana kondisi ini memiliki angka mortalitas sebesar 40% (Singer et al., 2016).

Kriteria SIRS nonspesifik seperti pireksia atau neutrofilia tetap akan membantu dalam mendiagnosis secara umum infeksi. Pemeriksaan ini melengkapi tanda infeksi yang spesifik (misalnya, ruam, konsolidasi paru-paru, disuria, peritonitis) yang menunjukkan pada sumber anatomi atau organ yang terinfeksi dan organisme penyebab infeksi. SIRS mungkin hanya mencerminkan respon host secara adaptif. Sepsis melibatkan disfungsi organ, menunjukkan patobiologi yang lebih kompleks dari infeksi ditambah respon inflamasi yang menyertainya (Singer et al., 2016).

Tabel 1. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Apabila ada 2 atau lebih kriteria tersebut	
Kriteria	Nilai
Temperature	>38°C atau <36°C
Heart rate	>90/min
Respiratory rate atau PaCO ₂	>20/min atau <32mmHg (4.3 kPa)
White blood cell count	>12 000/mm ³ atau <4000/mm ³ atau >10% immature bands
Sumber : (Bone et al., 1992)	

2.2 Kriteria Klinis Pasien Sepsis (SOFA score)

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan karena disregulasi respon host terhadap infeksi. Sampai saat ini belum ada kriteria klinis yang dapat mencerminkan secara spesifik respon disregulasi dari pasien, namun banyak pemeriksaan fisik dan laboratorium yang mencerminkan kondisi disregulasi organ dan inflamasi yang terjadi. Untuk kriteria inflamasi kita menggunakan kriteria SIRS dan untuk disfungsi organ kita menggunakan SOFA (Sequential Organ Failure Assesstment) atau LODS (Logistic Organ Dysfunction System).

Penilaian skoring menggunakan SOFA lebih bagus apabila dibandingkan dengan SIRS dan LODS dan penilaian SOFA lebih simple, maka direkomendasikan penggunaan SOFA untuk penilaian disfungsi organ (Seymour et al., 2016). Pasien dengan skor SOFA 2 atau lebih memiliki risiko kematian sekitar 10% pada seluruh populasi umum rumah sakit dengan dugaan infeksi. Ini lebih besar dari angka kematian keseluruhan 8,1% untuk infark miokard akut (elevasi segmen ST). Besar persentase kematian bergantung pada tingkat risiko dasar pasien, skor SOFA 2 atau lebih persentase peningkatan risiko kematian 2 hingga 25 kali lipat dibandingkan dengan pasien dengan skor SOFA kurang dari 2 (Singer et al., 2016).

2.3 qSOFA (quick SOFA)

Sistem skoring baru qSOFA (quick SOFA) menggabungkan variabel perubahan mental, tekanan darah sistolik 100 mm Hg atau kurang, dan laju pernapasan 22/menit atau lebih, memberikan kriteria pemeriksaan klinis yang lebih sederhana untuk mengidentifikasi pasien dewasa dengan dugaan infeksi yang mungkin memiliki outcome yang buruk. Meskipun skoring dengan qSOFA kurang kuat daripada skor SOFA, tetapi qSOFA tidak memerlukan tes laboratorium dan dapat dinilai dengan cepat dan berulang kali. Pemakaian qSOFA disarankan digunakan sebagai dorongan untuk menyelidiki lebih lanjut disfungsi organ, untuk memulai atau meningkatkan terapi yang sesuai, dan untuk mempertimbangkan rujukan ke perawatan kritis atau melakukan observasi terhadap pasien yang lebih ketat, jika tindakan tersebut belum dilakukan. Kriteria qSOFA positif juga harus

mempertimbangkan kemungkinan infeksi pada pasien yang sebelumnya tidak terinfeksi.

Tabel 2. Skor SOFA

Sumber : Vincent et al.					
Organ System Measurement	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg ^a	Normal	<400	<300	<200 (with respiratory support)	<100 (with respiratory support)
Coagulation Platelets x10 ³ /mm ³	Normal	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin mg/dL (μmol/l)	Normal	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (>204)
Cardiovascular Hypotension	Normal	MAP<70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine >5 or epinephrine <0.1 or norepinephrine <0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central Nervous System Glasgow Coma Score ^c	Normal	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine, mg/dL (μmol/l)	Normal <1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (>440)
or Urine output				or <500 mL/day	or <200 mL/day
Mortality 15-20%: SOFA Score 7 to 9. Mortality 40-50%: SOFA Score 10 to 12. Mortality 50-60%: SOFA Score 13 to 14. Mortality >80%: SOFA Score 15. Mortality >90%: SOFA Score 15 to 24					
a. Keterangan: FIO ₂ = fraction of inspired oxygen, MAP = mean arterial pressure, PaO ₂ = partial pressure of oxygen					
b. dosis katekolamin diberikan dalam μg/kg/menit selama sekurang-kurangnya 1 jam					
c. Skor Glasgow Coma Scale berkisar 3-15; skor yang tinggi menggambarkan fungsi neurologis yang lebih baik.					

2.4 Syok Sepsis

Syok septik adalah sebagai bagian dari sepsis di mana kelainan sirkulasi dan kelainan metabolisme seluler yang mendasarinya cukup besar sehingga mortalitasnya meningkat (tabel 4). Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan gambaran klinis sepsis dengan hipotensi persisten yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan MAP \geq 65 mmHg dan memiliki kadar laktat

serum > 2 mmol/L (18mg/dL) meskipun telah dilakukan resusitasi volume yang memadai (Singer et al., 2016).

Tabel 3. qSOFA

Sumber : (Singer et al., 2016)
Respiratory rate > 22 /min Altered mentation Systolic blood pressure < 100 mmHg
Positif bila ada 2 atau lebih kriteria

Syok septik adalah sebagai bagian dari sepsis di mana kelainan sirkulasi dan kelainan metabolisme seluler yang mendasarinya cukup besar sehingga mortalitasnya meningkat (tabel 4). Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan gambaran klinis sepsis dengan hipotensi persisten yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg dan memiliki kadar laktat serum > 2 mmol/L (18mg/dL) meskipun telah dilakukan resusitasi volume yang memadai (Singer et al., 2016).

Konsensus Delphi menilai kesepakatan pada beberapa istilah seperti "hipotensi," "kebutuhan terapi vasopresor," "peningkatan laktat," dan "resusitasi cairan yang memadai" untuk dimasukkan dalam kriteria klinis baru dan 3 variabel diidentifikasi (hipotensi, peningkatan kadar laktat, dan kebutuhan berkelanjutan untuk terapi vasopresor) untuk diuji dalam studi kohort. Salah satu metode resusitasi cairan tersebut adalah Early Goal Directed Therapy (EGDT). EGDT dapat menurunkan angka kematian pasien sepsis. Namun, menurut Mouncey dkk. (2015), pemberian EGDT pada pasien sepsis berat dan syok sepsis tidak memberikan perbedaan angka mortalitas yang bermakna dengan resusitasi cairan biasa. Hal yang sama juga diperoleh dari penelitian The Australian Resuscitation in

Sepsis Evaluation (ARISE) dan Protocolized Care for Early Septic Shock (ProCESS).

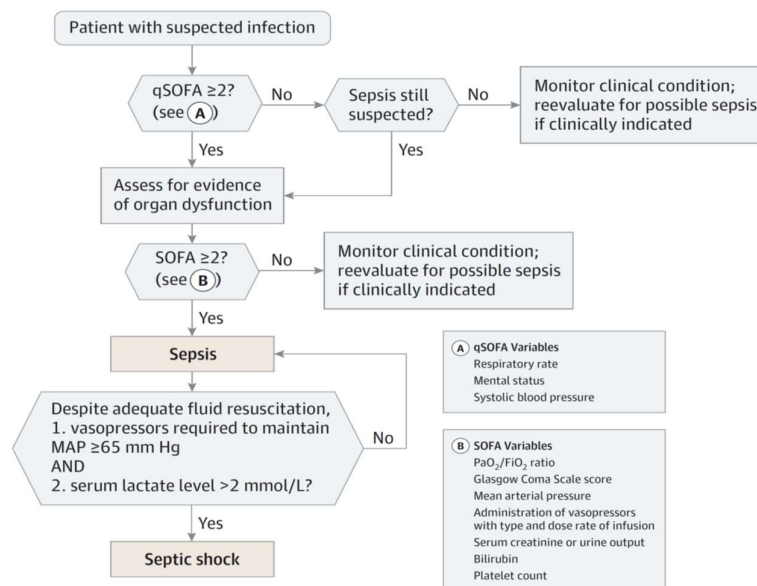
Tabel 4. Istilah dan definisi baru : sepsis-3

Sumber : (Singer et al., 2016)
Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.
Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score ≥ 2 points consequent to the infection.
The baseline SOFA score can be assumed to be zero in patients not known to have preexisting organ dysfunction.
A SOFA score ≥ 2 points reflects an overall mortality risk of approximately 10% in a general hospital population with suspected infection. Even patients presenting with modest dysfunction can deteriorate further, emphasizing the seriousness of this condition and the need for prompt and appropriate intervention, if not already being instituted.
In lay terms, sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs.
Patients with suspected infection who are likely to have a prolonged ICU stay or to die in the hospital can be promptly identified at the bedside with qSOFA, ie, alteration in mental status, systolic blood pressure ≤ 100 mmHg, or respiratory rate ≥ 22 /min.
Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.
Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP ≥ 65 mmHg and having a serum lactate level > 2 mmol/L (18mg/dL) despite adequate volume resuscitation.
With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%.

2.5 Balans Cairan Pada Pasien Sepsis

Pada kondisi fisiologis glikokaliks berkontribusi pada regulasi permeabilitas vaskular dan tonusnya serta berfungsi sebagai *barrier* perlengketan leukosit dan platelet (Shankar-Hari et al., 2016). Dengan demikian gangguan integritas glikokaliks endothelial menyebabkan hilangnya fungsi barrier di atas dengan berbagai konsekuensi patofisiologi seperti sindrom kebocoran kapiler,

pembentukan edema, akselerasi inflamasi, hiperagregasi trombosit, hiperkoagulasi, dan hilangnya respon vaskular (Van Golen et al., 2012).



Gambar 1. Alur Diagnosa Pasien Sepsis (Singer et al., 2016)

Sepsis berkaitan dengan hilangnya integritas glikokaliks endothelial yang berakibat kebocoran cairan dari ruang intravaskular dan respon inflamasi sistemik terhadap bakteri. Oleh karena itu dibutuhkan sejumlah besar cairan intravena untuk mempertahankan curah jantung dan aliran darah perifer dengan target MAP > 65 mmHg untuk memulihkan volume intravaskular, meningkatkan output jantung, menambah pengiriman oksigen dan meningkatkan oksigenasi jaringan (Sakr et al., 2017). Pemberian cairan intravena adalah komponen penting dalam tatalaksana sepsis, namun balans kumulatif positif dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Resiko kelebihan cairan muncul dalam kondisi ketika permeabilitas kapiler meningkat akibat respon inflamasi pada sepsis. Keseimbangan cairan yang positif telah dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk dalam beberapa penelitian di berbagai kelompok pasien unit perawatan intensif (ICU). Pemberian cairan berpotensi menginduksi sebuah *vicious cycle*, dimana edema interstisial menginduksi

disfungsi organ yang berkontribusi pada terjadinya akumulasi cairan (Malbrain et al., 2018).

Acheampong dkk memperlihatkan bahwa pada sepsis, balans cairan harian pasien yang tidak bertahan hidup adalah dua kali lebih besar dibanding pasien yang selamat. Balans cairan harian positif yang persisten dari waktu ke waktu berhubungan erat dengan tingginya mortalitas pasien sepsis. Dalam sebuah penelitian kohort pada 1808 pasien sepsis, Sakr dkk turut memperlihatkan bahwa balans cairan kumulatif yang tinggi pada hari ke-3 merupakan faktor independen peningkatan resiko kematian pada pasien sepsis (Kolářová et al., 2014; Malbrain et al., 2018).

Pada pasien ICU umum, keseimbangan cairan positif telah dikaitkan dengan insiden komplikasi yang lebih tinggi, seperti kongesti paru, kelebihan beban kardiovaskular, dismotilitas gastrointestinal, gangguan koagulasi, disfungsi imunologi dan meningkatnya mortalitas. Shum dkk memperlihatkan korelasi positif antara rasio mortalitas menggunakan skor APACHE II terhadap kelebihan cairan kumulatif hari ke-2 dan ke-3 pada 639 pasien di ICU. Pada penelitian oleh kelompok ARDS Network terhadap 1000 pasien, mereka membandingkan manajemen pemberian cairan kelompok strategi liberal dan strategi konservatif. Penelitian ini memperlihatkan indeks oksigenasi yang lebih baik, skor cedera paru lebih rendah dan jumlah hari bebas ventilator lebih tinggi pada kelompok konservatif dari pada kelompok liberal. Dalam studi FINNAKI pada pasien-pasien ICU di Finlandia, didapatkan bahwa pasien dengan kelebihan cairan pada inisiasi RRT (Renal Replacement Therapy) memiliki kejadian mortalitas 90 hari dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengalami kelebihan cairan. Kelebihan cairan dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian 90 hari.

Kelebihan cairan ini juga bertanggung jawab atas efek penting lainnya yaitu pelepasan peptida natriuretik atrium (ANP) ke sirkulasi yang disebabkan oleh peregangan serat miokard atrium akibat hypervolemia. Sebagai respons terhadap

pemberian infus kristaloid yang cepat, kadar ANP meningkat 2 hingga 3 kali lipat. ANP diketahui juga menyebabkan kerontokan pada glikokaliks endotel.

2.6 Hubungan Balans Cairan Kumulatif Dengan Mortalitas

Akumulasi cairan pada pasien sepsis di interstisial dapat digambarkan sebagai balans cairan kumulatif (Cordemans et al., 2012). Berbagai studi telah menunjukkan bahwa balans cairan kumulatif berperan penting dalam kematian pasien sepsis. Menurut Cunha dan Lobo (2015), balans kumulatif cairan merupakan salah satu faktor penting untuk menentukan prognosis pasien sepsis. Penelitian di Amerika menunjukkan bahwa dari 247 pasien sepsis di ICU, 213 (86%) orang memiliki balans cairan yang positif setelah keluar dari ICU (Mitchell et al., 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh Vaara dkk. (2012) menyatakan bahwa dari 76 orang yang menderita sepsis dengan balans cairan positif, 45 orang diantaranya meninggal (59,2%). Manajemen cairan pada pasien sepsis sangat penting terutama dalam 3 jam pertama setelah diagnosis sepsis ditegakkan. Sampai saat ini terapi cairan dengan EGDT masih diperbolehkan dalam Internasional Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (Survival Sepsis Campaign) (Rhodes et al., 2017). Akan tetapi apabila pemberian cairan dilakukan secara berlebihan maka akan meningkatkan mortalitas pasien (Acheampong dan Vincent, 2015). Pemahaman yang tepat mengenai regulasi manajemen cairan dapat mengurangi kematian dan disfungsi organ pada pasien sepsis (Malbrain et al., 2014). Cut off kelebihan cairan atau nilai ambang balans cairan adalah 10%, dari penelitian yang ada menunjukkan bahwa kelebihan cairan $\geq 10\%$ memiliki risiko 5,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelebihan $< 10\%$.

2.7 Patofisiologi Kebocoran Kapiler

Lapisan endotel vaskular merupakan penghalang semi-permeabel yang mengontrol aliran cairan dan makromolekul antara ruang intravaskular dan interstitial. Disfungsi penghalang ini menyebabkan kebocoran, dengan hilangnya cairan dan protein intravaskular ke dalam kompartemen interstitial. Sel darah dan trombosit umumnya tertahan di dalam pembuluh darah, sehingga menyebabkan

peningkatan jumlah sel darah putih, sel darah merah, dan trombosit. Kebocoran cairan intravaskular ke interstitial dapat menyebabkan hipotensi dan mengganggu pengiriman oksigen ke jaringan. Kebocoran kapiler yang parah dapat menyebabkan hipotensi dan syok (Siddall et al., 2017). Ada banyak penyebab kebocoran kapiler yang diketahui, yang dapat dikategorikan sebagai berikut:

1. Peningkatan tekanan hidrostatik.

Peningkatan tekanan hidrostatik di dalam kapiler dapat memaksa cairan dan protein melewati penghalang endotel dan masuk ke interstitium. Mekanisme kebocoran kapiler ini terjadi pada pasien pada gagal jantung, gagal ginjal, obstruksi vena hepatic (misalnya sirosis), dan DVT ekstremitas bawah.

2. Penurunan tekanan onkotik kapiler

Penurunan tekanan onkotik kapiler akan mengakibatkan pembuluh darah tidak bisa menahan cairan di intravaskular. Ini adalah mekanisme kebocoran kapiler pada kondisi yang ditandai dengan hilangnya albumin (misalnya sindrom nefrotik, enteropati kehilangan protein) atau penurunan sintesis albumin (misalnya penyakit hati).

3. Peningkatan permeabilitas kapiler

Peningkatan permeabilitas kapiler memungkinkan cairan dan protein dengan mudah melewati penghalang endotel dan masuk ke interstitium. Ini adalah mekanisme kebocoran kapiler pada banyak kondisi medis, termasuk sepsis, sindrom respon inflamasi sistemik, pankreatitis akut, anafilaksis, gigitan ular, dan sindrom infeksi tertentu (misalnya demam berdarah dengue, brucellosis, sindrom kardiopulmoner hantavirus, dan Coronavirus-2019 (COVID-19).

Semua penyakit yang menyebabkan sindrom kebocoran kapiler memiliki kelainan patofisiologis yang sama, yaitu peningkatan permeabilitas kapiler terhadap protein. Akibatnya, terjadi kehilangan cairan kaya protein dari intravaskular ke ruang interstitial. Dalam semua kasus, hipersitokemia diyakini menjadi penyebab

kebocoran kapiler. Dalam sebuah penelitian terhadap pasien SCLS, Atkinson dkk. memperkirakan bahwa zat dalam plasma minimal 200 kDa, tetapi tidak lebih dari 900 kDa, bocor ke ruang interstisial. (Sebagai perbandingan, albumin memiliki berat molekul 66,5 kDa.) Dalam penelitian mereka, Atkinson dkk. mengukur hilangnya 30% hingga 50% albumin dari ruang intravaskular selama 12 jam pertama fase kebocoran kapiler (Siddall et al., 2017).

2.8 Pengukuran Kebocoran Pembuluh darah

Untuk memahami tentang CLS diperlukan deskripsi definisi tentang CLS yang lebih jelas. Kriteria yang diusulkan untuk penilaian klinis CLS sejauh ini tidak spesifik atau memiliki penerapan yang terbatas, definisi dari CLS adalah kebocoran kapiler didefinisikan sebagai edema umum non-kardiogenik dan ketidakstabilan hemodinamik atau peningkatan berat badan sebesar 3% dalam waktu 24 jam, dikombinasikan dengan edema umum (Siddall et al., 2017).

Metrik terbaik untuk memahami apakah pemberian cairan mungkin bermanfaat atau berbahaya dengan menilai indeks dinamis respons cairan (respon stroke volume atau cardiac output) terhadap pemberian cairan / fluid challenge, ventilasi tekanan positif, atau manuver peningkatan kaki pasif / passive leg raise, serta indeks kebocoran pembuluh darah paru (indeks air paru ekstrasvaskular / extravascular lung water index – ELWI atau indeks permeabilitas pembuluh darah paru / pulmonary vascular permeability index – PVPI (Jozwiak et al., 2015; Pinsky, 2015).

Beberapa cara yang dipakai untuk menilai kebocoran kapiler diantaranya adalah :

1. VCP (venous congestion plethysmography)

Teknik ini menilai perubahan volume anggota badan, yang diukur menggunakan cuff atau tensi yang ditempatkan di sekitar betis untuk mengukur plethysmography kongesti vena (VCP) yang dibantu komputer untuk menilai parameter mikrosirkulasi (Christ et al., 1998).

2. Perhitungan PV / plasma volume yang ditentukan dengan metode pengenceran ICG dan volume distribusi awal glukosa. Dimana dari teknik

ini melakukan pengukuran dua volume distribusi secara simultan untuk memprediksi CLS. (Sakai et al., 1998)

3. Transfer sirkulasi ^{67}Ga dan eritrosit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ untuk mengukur permeabilitas mikrovaskuler paru (Raijmakers et al., 1996).
4. ECW diukur dengan menggunakan BIA, respon dinamis COP/tekanan osmotik koloid terhadap pemberian cairan hipertonik (Marx et al., 2000).
5. TER / transcapillary escape rate atau tingkat pelepasan transkapiler terhadap albumin yang dilabeli dengan radioisotope ^{125}I (Margarson & Soni, 2002).
6. Laju ekskresi albumin urin terhadap albumin ginjal dapat digunakan sebagai parameter pengganti untuk menentukan CLS (Marx et al., 2000).
7. Penilaian dua parameter diagnostic yaitu echogenicity / ekogenisitas jaringan subkutan dan Biomarker angiopoietin-2, dapat digunakan dalam mendiagnosa CLS pada pasien sakit kritis (Wollborn et al., 2021).
8. CLI dinilai dari hasil rasio protein C-reaktif (miligram per desiliter) dibandingkan albumin (gram per desiliter) (Cordemans et al., 2012).
$$\text{CLI} = \{ (\text{Hct final} - \text{Hctinitial}) / \text{net fluid balance} \} * \text{body surface area} * 1000$$
 (Chandra et al., 2022).