

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan disfungsi organ yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi.¹ Sepsis mempengaruhi lebih dari 30 juta orang setiap tahunnya di seluruh dunia, dan merupakan salah satu penyebab utama kematian pada pasien kritis di seluruh dunia.² Sepsis menjadi penyebab kematian pada 30% kematian di rumah sakit.³ Angka kematian akibat sepsis di seluruh dunia masih tinggi berkisar antara 34–46%.⁴

Salah satu perubahan patofisiologi utama pada sepsis adalah disregulasi volume sistemik yang disebabkan oleh disfungsi endotel yang disebabkan oleh peradangan dan akibatnya meningkatkan permeabilitas interstisial sehingga resusitasi volume dengan kristaloid intravena menjadi pengobatan utama akut.³ Pedoman saat ini merekomendasikan pemberian antibiotik dan cairan intravena (IV) secara dini, selain kontrol sumber dan penggunaan vasopresor untuk tatalaksana sepsis.⁵ Menurut Surviving Sepsis Campaign, pasien dengan hipoperfusi yang disebabkan oleh sepsis harus menerima setidaknya 30 mL/kg cairan intravena (IV) dalam tiga jam pertama.⁶ Namun, pada resusitasi cairan, ketika sistem mikrosirkulasi tidak mampu merespons cairan dapat memperburuk prognosis.³

Kelebihan volume meningkatkan tekanan vena sentral, yang juga meningkatkan tekanan pembuluh darah ginjal, selanjutnya menyebabkan edema organ. Beberapa perubahan juga terjadi secara bersamaan pada sistem vaskular sistemik pada pasien dengan sepsis. Permeabilitas kapiler meningkat, sehingga mengurangi volume efektif pembuluh darah. Kebocoran paraseluler disebabkan oleh cedera endotel difus dan disfungsi yang dimediasi oleh molekul proinflamasi. Ketidakseimbangan angiopoietin-tirosin kinase dengan sistem reseptor ligan domain faktor pertumbuhan epidermal mirip imunoglobulin (Ang-Tie) pada pasien dengan sepsis. Peningkatan ekspresi Ang-2 dan penghambatan Ang-1 menghambat reseptor Tie-2 dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, menyebabkan edema jaringan. Rasio serum Ang-2/Ang-1 yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan keparahan disfungsi organ dan kematian yang lebih tinggi, bahkan pada sepsis dini.⁷ Meskipun resusitasi cairan telah menjadi pengobatan dini utama sepsis dan syok septik, efek buruk dari edema jaringan dapat menyebabkan mortalitas. Keseimbangan cairan positif pada 72 jam pasca masuk rumah sakit juga dinyatakan berhubungan dengan peningkatan mortalitas.⁸

Volume dan jenis cairan yang digunakan untuk resusitasi awal dan pemeliharaan terapi cairan berdampak pada retensi garam dan air dan juga kelebihan cairan, yang mempengaruhi semua sistem organ utama, menyebabkan kerusakan organ. Resusitasi cairan yang agresif dapat menyebabkan hipertensi intra-abdomen sekunder, yang berhubungan dengan cedera ginjal akut, kongesti vena hepatik, disfungsi pernafasan dengan edema paru, serta gangguan pada sistem saraf pusat, seperti edema serebral dan hipertensi intrakranial. dan pada sistem kardiovaskular, seperti edema miokard, penurunan fraksi ejeksi, dan curah jantung, yang menyebabkan kegagalan multi-organ dan kematian.⁹ Hipovolemia dapat menyebabkan penurunan perfusi jaringan, sementara kelebihan cairan dapat menyebabkan kemacetan organ yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas.¹⁰ Oleh karena itu, pengukuran dan pemantauan hemodinamik pada pasien yang menjalani resusitasi diperlukan untuk meningkatkan luaran jangka pendek dan menengah serta mencegah kematian.^{3,11}

Teknik pemantauan hemodinamik dapat mengidentifikasi insufisiensi kardiovaskular dan memandu terapi hemodinamik yang dipersonalisasi bila dikaitkan dengan pemeriksaan klinis untuk menilai kecukupan perfusi. Pemantauan hemodinamik dapat bersifat invasif atau non-invasif. Pemantauan hemodinamik dapat dilakukan dengan memantau tekanan vena sentral (CVP), tekanan arteri rata-rata (MAP), dan pengukuran curah jantung. Namun parameter tersebut memiliki keterbatasan dalam melacak perpindahan cairan secara akurat.¹² Parameter analisis Bioimpedans (BIA) telah diusulkan sebagai alternatif pengukuran hemodinamik yang aman, cepat, dan non-invasif untuk mengukur komposisi seluruh tubuh dan kompartemen cairan. BIA dapat memantau komposisi tubuh dan status cairan, sehingga berpotensi memberikan data yang lebih tepat mengenai perpindahan cairan dan stabilitas hemodinamik.¹³

Analisis bioimpedans merupakan alat yang mengukur impedansi seperti nilai resistansi yang disebabkan oleh perbedaan konduktivitas listrik setiap jenis jaringan biologis seperti lemak dan otot. Konduktivitas listrik sebanding dengan jumlah air atau elektrolit sehingga *analisis bioimpedans* dapat mengukur secara kuantitatif jumlah air yang masuk dan keluar sel serta massa lemak dan otot dan juga menilai status komposisi tubuh.¹⁴ Perangkat impedansi bioelektrik mengukur impedansi dengan mengirimkan arus bolak-balik yang lemah dan tidak terlalu terasa melalui pasien. Impedansi jaringan bergantung pada jumlah air. Oleh karena itu, impedansi dapat digunakan untuk menghitung volume cairan seperti total air tubuh dan kelebihan cairan. Perhitungan didasarkan pada algoritma yang berasal dari berbagai populasi.¹⁵ Analisis bioimpedans analisis dapat memberikan pengukuran objektif secara real-time serta tidak memerlukan pengaturan klinis tertentu seperti sedasi atau ventilasi mekanis.^{16,17}

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa tingkat CVP hanya dapat menjadi penanda statis dari preload dan tidak dapat diandalkan untuk status volume intravaskular dan respon preload. Penggunaan tingkat CVP sebagai tujuan terapi dapat mengakibatkan kelebihan cairan.¹⁸ Mortalitas pasien sepsis yang menjalani perawatan standar melalui pemantauan hemodinamik konvensional seperti CVP, MAP dan keluaran urin dilaporkan sebesar 30,5%.¹⁹ Sementara itu pada penelitian Chung *et al.* menyatakan bahwa analisis bioimpedans menjadi alat yang berguna dan nyaman untuk menilai status volume pasien yang memerlukan resusitasi cairan intensif pada periode awal pasca operasi.¹⁴

Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan hubungan CVP, edema dan keseimbangan kumulatif cairan dengan analisis bioimpedans secara terpisah. Penelitian Suh *et al.* menyatakan bahwa rasio ECW/TBW <0,378 berkorelasi dengan CVP <5 mmHg pada pasien reseksi hati.²⁰ Pada penelitian Shin *et al.* diperoleh hasil bahwa ECW/TBW menunjukkan edema ekstraseluler dan dehidrasi intraseluler yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan sepsis.²¹ Pada penelitian Kharadi *et al.* menyatakan bahwa keseluruhan lama rawat inap di rumah sakit dan di ruang perawatan intensif secara signifikan berhubungan dengan keseimbangan cairan yang lebih besar. Kematian tertinggi pada 28 hari dan 90 hari terlihat pada pasien dengan keseimbangan cairan positif terbesar.²² Pada penelitian Kyosebekirov *et al.* menyatakan bahwa peningkatan rasio ECW/TBW berhubungan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi.²³ Namun belum ada penelitian yang meneliti hubungan analisis bioimpedans terhadap tekanan vena sentral, derajat edema, dan keseimbangan kumulatif cairan pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif. Hasil ini diharapkan dapat ditemukan alat pengukuran yang tepat dalam memantau status cairan pada pasien sepsi yang menjalani terapi cairan untuk meningkatkan luaran dan mencegah mortalitas. Oleh karena itu, penelitian ini menarik dilakukan untuk mengetahui hubungan analisis bioimpedans terhadap tekanan vena sentral, derajat edema, dan keseimbangan kumulatif cairan pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu Bagaimana hubungan analisis bioimpedans terhadap tekanan vena sentral, derajat edema, dan keseimbangan kumulatif cairan pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan analisis bioimpedans terhadap tekanan vena sentral, derajat edema, dan keseimbangan kumulatif cairan pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menganalisis hubungan analisis bioimpedans terhadap tekanan vena sentral pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif.
2. Untuk menganalisis hubungan analisis bioimpedans terhadap pemeriksaan fisis edema pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif.
3. Untuk menganalisis hubungan analisis bioimpedans terhadap keseimbangan kumulatif cairan pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif.
4. Untuk menganalisis hubungan analisis bioimpedans terhadap mortalitas pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif.
5. Untuk menganalisis hubungan analisis bioimpedans terhadap lama perawatan di ruang perawatan intensif.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu analisis bioimpedans yang bagaimana berhubungan dengan tekanan vena sentral tinggi, derajat edema yang meningkat, dan keseimbangan kumulatif cairan yang lebih besar pada pasien sepsis di ruang perawatan intensif.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai hubungan analisis bioimpedans terhadap tekanan vena sentral, derajat edema, dan keseimbangan kumulatif cairan pada pasien sepsis.

1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat diperoleh informasi mengenai alat yang lebih akurat dalam memprediksi status cairan tubuh dalam memantau pasien sepsis yang melakukan resusitasi untuk memberikan kemajuan pelayanan anestesi di masa yang akan datang, terutama pada pelayanan resusitasi pasien sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Definisi kegagalan organ diidentifikasi sebagai perubahan akut pada total skor Penilaian Kegagalan Organ Sequential (SOFA) ≥ 2 poin akibat infeksi.²⁴ Gugus tugas tahun 2016 yang dibentuk oleh masyarakat nasional termasuk Society of Critical Care Medicine (SCCM) dan European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) mengusulkan definisi baru sepsis, yang disebut Sepsis-3. Sepsis sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Definisi baru ini mengabaikan penggunaan kriteria sindrom respons inflamasi host (SIRS) dalam identifikasi sepsis dan menghilangkan istilah sepsis berat.²⁵ Definisi baru sepsis menurut Sepsis-3 lebih memperhatikan disfungsi organ dan hipoperfusi daripada peradangan. Sepsis dinyatakan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa, yang ditentukan oleh skor *The Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 .⁴ Dengan demikian, berdasarkan Sepsis-3 (2016), sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Kriteria klinis yaitu dugaan atau tercatat adanya infeksi dan peningkatan akut ≥ 2 poin SOFA.²⁶

2.1.2 Epidemiologi sepsis

Sepsis adalah masalah besar di seluruh dunia, dengan 47–50 juta kasus dilaporkan setiap tahunnya. Setidaknya 11 juta kematian terjadi setiap tahun akibat sepsis, sehingga merupakan satu dari lima kematian di seluruh dunia. Sepsis adalah penyebab kematian nomor satu di rumah sakit² dan saat pasien masuk kembali ke rumah sakit, dan merupakan kontributor utama biaya perawatan kesehatan. Hingga 50% penyintas sepsis menderita dampak fisik dan/atau psikologis jangka panjang.²⁶ Pada tahun 2017, diperkirakan terdapat 48,9 juta kasus sepsis dengan 11 juta kematian terkait sepsis dilaporkan di seluruh dunia, yang mempengaruhi 20% kematian global. Antara tahun 1990 dan 2017, kejadian sepsis berdasarkan usia turun sebesar 37% dan angka kematian menurun sebesar 52,8%. Sekitar 85% kasus sepsis dan kematian terkait sepsis terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah.⁹ Pada tahun 2018 sepsis mempengaruhi sekitar 27–30 juta orang di seluruh dunia, mengakibatkan 6–9 juta kematian setiap tahunnya.²⁷ Angka kejadian sepsis di Amerika Serikat, Eropa, dan Inggris berkisar antara 0,4/1000 dan 1/1000 populasi dengan angka kematian sebesar 18%.²⁸ Sebuah studi multicenter point-prevalence di Turki menunjukkan bahwa prevalensi sepsis

adalah 30,8%, dengan angka kematian 75,9% pada pasien dengan syok septik.²⁹ Angka kematian setelah sepsis ditemukan lebih tinggi pada orang yang tinggal di daerah pedesaan atau pada mereka yang dirawat di fasilitas perawatan terampil, sementara hubungan dengan etnis beragam. Komplikasi selama persalinan, persalinan operasi caesar, peningkatan kekurangan dan ras kulit hitam dan etnis minoritas lainnya dikaitkan dengan sepsis pasca melahirkan.³⁰

2.1.3 Faktor resiko sepsis

Faktor predisposisi sepsis meliputi usia, faktor genetik, immunosupresi alkoholisme, sirosis dan lain-lain.³¹ Berikut dijelaskan mengenai faktor risiko sepsis dan luaran sepsis yaitu²⁸

1. Demografi

Perempuan mempunyai insiden sepsis berat yang lebih rendah, namun angka kematiannya beragam. Penyebab perbedaan jenis kelamin ini masih belum dapat dijelaskan namun dimungkinkan melibatkan pengaruh hormon seks pada imunitas bawaan dan adaptif serta respons kardiovaskular terhadap sinyal sitokin. Ras merupakan faktor risiko penting lainnya untuk sepsis. Insiden sepsis di AS lebih tinggi pada orang non-kulit putih (risiko relatif 1,9), terutama orang Afrika-Amerika. Perbedaan-perbedaan tersebut karena kesenjangan akses terhadap layanan kesehatan yang tepat waktu, imunisasi, kemiskinan, dan penyakit penyerta termasuk HIV, diabetes, penyakit ginjal kronis, dan gangguan penggunaan narkoba. Namun, peningkatan kejadian infeksi dan disfungsi organ pada pasien keturunan Afrika tampaknya tetap ada setelah banyak faktor tersebut dikendalikan, sehingga menunjukkan bahwa faktor genetik mungkin terlibat. Pasien yang lebih tua jauh lebih mungkin mengalami sepsis. Pasien yang lebih tua dua kali lebih mungkin memiliki penyakit penyerta. Pasien dengan sepsis yang berusia 65 tahun atau lebih adalah 2,3 kali lebih besar kemungkinannya untuk meninggal.

2. Imunosupresi dan kanker

Kondisi yang menekan imunitas bawaan dan adaptif merupakan faktor risiko terjadinya sepsis. Imunosupresi dikaitkan dengan peningkatan kejadian sepsis berat (odds ratio 2,8). Kondisi kronis yang menekan sistem kekebalan tubuh berupa HIV/AIDS, sirosis, asplenia, dan penyakit autoimun—banyak ditemukan dalam penelitian epidemiologi besar pada pasien sepsis.

3. Varian genetik

Pasien mempunyai imunodefisiensi kongenital yang berhubungan dengan cacat pada proses imun bawaan dan adaptif, termasuk reseptor pengenalan pola, komplemen, sitokin, dan sel efektor.

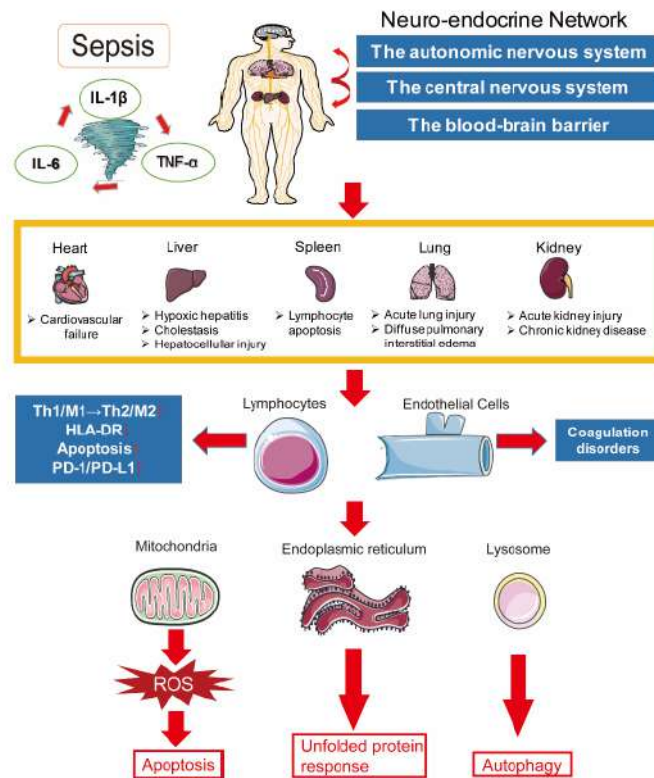
4. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Konsumsi alkohol meningkatkan risiko sepsis serta kegagalan organ dan kematian terkait. Merokok juga menjadi faktor predisposisi pasien terhadap infeksi pasca operasi. Kekurangan vitamin D meningkatkan risiko sepsis (risiko relatif 1,46). Vaksinasi telah terbukti mengurangi kejadian sepsis yang disebabkan oleh patogen tertentu, termasuk *Haemophilus influenzae*.

2.1.4 Patofisiologi sepsis

Patofisiologi sepsis adalah proses kompleks yang melibatkan berbagai sistem yang diawali oleh dampak suatu patogen pada tubuh, dan kemudian didorong oleh respons imun pejamu yang berlebihan yang memicu rangkaian sistem yang saling berhubungan dan akhirnya menyebabkan kegagalan organ. Disregulasi keseimbangan imunologi antara inflamasi dan anti inflamasi pada sepsis berbeda dengan infeksi lokal tanpa komplikasi yang biasanya dapat dikontrol secara efektif dan efisien. Tidak semua pasien dengan sepsis menunjukkan gejala yang sama. Berbagai faktor yang berhubungan dengan patogen dan inang akan menentukan sejauh mana proses dan respons, serta menentukan fenotip klinis dan biologis sepsis. Faktor patogen meliputi jenis organisme (bakteri, virus, jamur), jumlah patogen, virulensi organisme, dan berbagai produk organisme yang memicu respons. Faktor host meliputi usia, penyakit akut yang sudah ada sebelumnya, penyakit penyerta lainnya, obat-obatan, lokasi infeksi, waktu pengendalian sumber, lingkungan dan genetika.²⁶

Sepsis bukan hanya suatu proses respon inflamasi sistemik atau gangguan imun, melainkan melibatkan perubahan fungsi beberapa organ dalam tubuh. Seperti digambarkan pada Gambar 1, pada tingkat seluler dan molekuler, patogenesis sepsis sangat kompleks, termasuk ketidakseimbangan respons inflamasi, disfungsi imun, kerusakan mitokondria, koagulopati, kelainan jaringan imun neuroendokrin, stres retikulum endoplasma, autophagy, dan proses patofisiologis lainnya, dan pada akhirnya berujung pada disfungsi organ, yang akan dibahas berikut ini:²



Gambar 1. Patogenesis kompleks sepsis
 Dikutip dari: Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21).

1. Ketidakseimbangan peradangan

Ketidakseimbangan inflamasi merupakan dasar paling penting dari patogenesis sepsis dan terjadi di seluruh proses sepsis, dan patogen yang menimbulkan respons ini mencakup organisme seperti bakteri, jamur, parasit, dan virus. Respon akut awal inang terhadap patogen invasif biasanya menyebabkan makrofag menelan patogen dan menghasilkan serangkaian sitokin pro-inflamasi, dan hal ini dapat memicu badai sitokin dan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh bawaan. Aktivasi sistem imun bawaan dimediasi oleh reseptor pengenalan pola (PRRs), yang memulai serangkaian aktivasi dalam sel imun dengan mendeteksi pola molekuler terkait kerusakan (DAMPs) atau pola molekuler terkait patogen (PAMPs), dan sehingga meningkatkan regulasi ekspresi gen yang berhubungan dengan peradangan. Dalam respon imun terhadap sepsis, baik faktor eksogen yang berasal dari patogen (misalnya lipopolisakarida (LPS)) maupun faktor endogen yang dilepaskan oleh sel yang terluka (misalnya protein kelompok mobilitas tinggi kotak-1 (HMGB-1)) dapat berinteraksi dengan berbagai faktor. PRR, seperti reseptor mirip Tol (TLR), reseptor lektin tipe C (CLR), reseptor mirip RIG-I (RLR),

dan reseptor mirip NOD (NLR). Di antara reseptor-reseptor ini, TLR adalah yang paling banyak dipelajari. Interaksi antara TLR dan ligannya diinduksi oleh domain TIR-nya, yang mengarah pada aktivasi c-Jun N-terminal kinase (JNK), kinase yang diatur sinyal ekstraseluler 1/2 (ERK1/2), protein teraktivasi mitogen p38 kinase (MAPK), dan jalur pensinyalan faktor nuklir- κ B (NF- κ B) melalui jalur yang bergantung pada faktor diferensiasi myeloid.

2. Disfungsi kekebalan tubuh

Patogenesis sepsis meliputi penurunan HLA-DR, replikasi limfosit, induksi kematian/apoptosis sel terprogram, peningkatan ekspresi molekul anti-inflamasi, dan peningkatan regulasi reseptor dan ligan terkait sel. Ketika peradangan terjadi selama sepsis, neutrofil berinteraksi dengan sel endotel dan bermigrasi, didorong oleh kemokin, ke tempat peradangan, di mana mereka mengenali dan memfagosit patogen, melepaskan berbagai faktor aktif dan enzim proteolitik, dan menghilangkan patogen. Sel mononuklear/makrofag diaktifkan ketika distimulasi oleh sitokin (misalnya, faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF), TNF- α , INF- γ) atau oleh mikroorganisme patogen, mediator kimia, kompleks imun, dll., dan sel yang diaktifkan memfagositosis dan membunuh banyak patogen dan menghadirkan antigen. Sel T efektor yang terdiferensiasi selanjutnya mendorong aktivasi makrofag dan mengeluarkan sejumlah besar media aktif yang menyebabkan kerusakan dan fibrosis jaringan. Selama sepsis, proses pematangan sel dendritik (DC) pada limpa dan kelenjar getah bening telah terhambat selama sepsis. Selama sepsis, aktivasi DC juga menyebabkan akumulasi cepat sel imun bawaan (termasuk monosit, sel pembunuh alami (NK), dan granulosit). Monosit memainkan peran penting dalam patofisiologi sepsis. Pada pasien sepsis, kelainan metabolisme monosit merupakan ekspresi immunosupresi, yang ditandai dengan penghambatan ekstensif proses metabolisme seperti glikolisis, oksidasi asam lemak, dan fosforilasi oksidatif.

3. Kerusakan mitokondria

Mitokondria adalah mikro-organel utama yang terlibat dalam produksi energi, sintesis protein, dan katabolisme. Namun, kerusakan atau disfungsi mitokondria yang disebabkan oleh sepsis dapat mengakibatkan gangguan metabolisme seluler, produksi energi yang tidak mencukupi, dan stres oksidatif, yang meningkatkan apoptosis sel organ dan sel kekebalan, sehingga pada akhirnya menimbulkan gangguan kekebalan, kegagalan banyak organ, dan bahkan kematian.

4. Gangguan koagulasi

Interaksi antara peradangan dan koagulasi secara luas dianggap sebagai kunci dalam patogenesis sepsis. Peradangan dapat menginduksi reaksi koagulasi pada sepsis, dan aktivasi reaksi koagulasi meningkatkan respon inflamasi. Dalam kondisi normal, aktivasi koagulasi diatur oleh tiga sistem jalur antikoagulan fisiologis penting, termasuk sistem penghambat jalur faktor jaringan, sistem protein C teraktivasi (APC), dan sistem antitrombotik, yang mengatur aktivasi koagulasi. Selama sepsis, ketiga jalur tersebut menunjukkan tingkat kelainan tertentu. Karena gangguan sintesis protein, tingkat konsumsi berkelanjutan dan degradasi protein pada tiga jalur penghambat koagulasi menjadi rendah.

5. Kelainan jaringan neuroendokrin-imun

Homeostasis yang bergantung pada interaksi sistem neuroendokrin-imun juga dianggap sebagai bagian penting dari respon host selama syok septik. Dalam kasus ancaman, sistem saraf pusat merespons sepsis melalui tiga mekanisme utama:

- a. sistem saraf otonom, di mana saraf aerent primer (saraf vagus dan trigeminal) dan saraf sensorik berhubungan dengan PAMP dan menyebabkan aktivasi sitokin inflamasi.
- b. mediator inflamasi peredaran darah, melalui pleksus koroid dan organ ventrikel yang terhubung ke sistem saraf pusat; dan
- c. melalui aktivasi sel endotel melalui sawar darah-otak, menyebabkan pelepasan mediator inflamasi (metabolit NOS).

6. Stres retikulum endoplasma

Retikulum endoplasma (ER) adalah organel intraseluler yang terlibat dalam translokasi protein, pelipatan, modifikasi pascatranslasional, dan transportasi lebih lanjut ke aparatus Golgi. Protein yang tidak terlipat atau salah lipatan terakumulasi di RE selama sepsis, mengubah homeostatisnya, dan menyebabkan stres oksidatif dan gangguan kalsium parah yang mengakibatkan stres ER. Di bawah tekanan ER, sensor respons protein yang tidak terlipat mungkin mengalihkan sinyalnya untuk merangsang kematian sel.

7. Autofagi

Autophagy mengacu pada proses alami di mana zat atau patogen sitoplasma ditelan oleh autophagosome, yang kemudian menyatu dengan lisosom untuk didegradasi. Autophagy adalah mekanisme pertahanan penting yang digunakan oleh inang untuk melawan patogen eksternal dan sinyal berbahaya, dan memainkan peran penting dalam induksi dan regulasi respon inflamasi sel imun alami, dan merupakan

faktor kunci yang mempengaruhi perkembangan sepsis. Autophagi memberikan efek perlindungan pada sepsis mungkin melalui mekanisme berikut: pembersihan patogen, netralisasi racun mikroba, regulasi pelepasan sitokin, pengurangan oncotarget apoptosis, dan peningkatan ekspresi antigen.

Awalnya, sepsis diyakini sebagai respons inflamasi pejamu terhadap infeksi; namun, respon inflamasi mengaktifkan sistem lain, seperti endotel, komplemen, dan koagulasi. Kami percaya bahwa patofisiologi sepsis rumit dan saling terkait karena beberapa faktor yang berperan dalam respon host dan gejala yang muncul pada pasien. Beberapa pasien datang dengan respons perlawanan yang kuat, sedangkan pasien lainnya mengalami kondisi imunitas yang tidak teratur. Endotelium membentuk keseimbangan dinamis antara inflamasi, imunitas bawaan, komplemen, dan koagulasi untuk mengatur respon host pada sepsis. Badai sitokin selama hiperinflamasi merusak endotel, menyebabkan disregulasi tonus pembuluh darah, dan mengganggu permeabilitas pembuluh darah. Demikian pula, endotel berkontribusi terhadap proinflamasi dengan merekrut sel inflamasi dan melepaskan mediator inflamasi. Badai sitokin awal menyebabkan demam, syok, gagal napas, dan kematian dini akibat disfungsi banyak organ.³²

Aktivasi sistem komplemen meningkatkan regulasi molekul adhesi sehingga meningkatkan rekrutmen leukosit dan respons kemotaktik untuk fagositosis dan pembersihan bakteri. Hiperkoagulabilitas sepsis yang disebabkan oleh pelepasan faktor jaringan dari sel endotel yang terganggu menyebabkan aktivasi sistemik kaskade koagulasi. Neutrofil teraktivasi yang menempel pada sel endotel yang terluka melepaskan NET yang memfasilitasi agregasi trombosit. Aktivasi selanjutnya dari sistem koagulasi meningkatkan produksi bekuan mikrovaskuler kaya fibrin pada sepsis. Disfungsi mikrosirkulasi menyebabkan hilangnya reaktivitas tonus otot polos dan vasodilatasi perifer, mengakibatkan hipoperfusi organ, gangguan pengiriman oksigen ke jaringan, dan asidosis laktat glikolisis anaerobik. Oleh karena itu, patofisiologi sepsis adalah respons yang tidak teratur terhadap infeksi yang memicu rangkaian sistem yang saling berhubungan. Kaskade ini melibatkan banyak pemain dan memerlukan pendeteksian biomarker yang berbeda tergantung pada status inang untuk diagnosis dini.³²

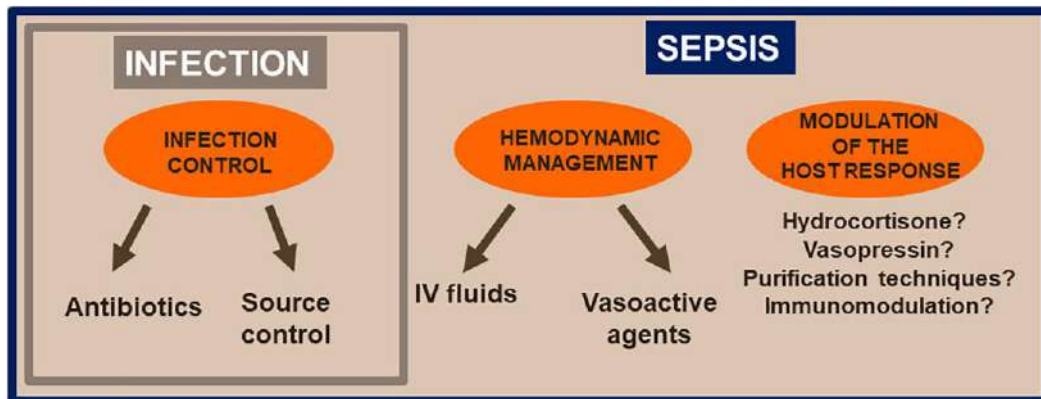
2.1.5 Tatalaksana sepsis

Secara umum, upaya untuk menormalkan atau meningkatkan berbagai aspek fisiologi pasien dengan sepsis (pertukaran gas, kontrol glukosa, pengiriman oksigen) tidak efektif atau berbahaya, menekankan nilai uji coba acak besar untuk menguji apa yang awalnya tampak menyenangkan secara intuitif. konsep pada pasien sakit kritis.

Pengobatan antimikroba yang dini dan efektif

Pedoman terbaru dari Surviving Sepsis Campaign (SSC) merekomendasikan pemberian antibiotik intravena yang efektif dalam waktu satu jam setelah sepsis berat atau syok septik terdeteksi. Meskipun manfaat antibiotik secara sementara mungkin kontroversial (dan tidak dapat diketahui karena uji coba secara acak tidak etis), terdapat konsensus bahwa antibiotik yang efektif harus diberikan sesegera mungkin. Untuk mencapai tujuan ini, rumah sakit telah menerapkan berbagai prosedur dan protokol skrining untuk membantu mengidentifikasi pasien dengan sepsis berat secara dini, memperoleh sampel mikrobiologi dengan cepat, dan memberikan antibiotik spektrum luas.²⁸

Pengobatan infeksi memerlukan pemberian antimikroba yang tepat (Gambar 2). Pada sebagian besar kasus, hal ini berarti obat antibiotik, namun mungkin melibatkan obat antijamur atau antivirus jika diindikasikan. Pengembangan dan penggunaan teknik molekuler baru, termasuk uji reaksi berantai polimerase multipleks (PCR), akan membantu identifikasi dini, dan pengobatan yang tepat, terhadap organisme yang menginfeksi. Sumber infeksi mungkin memerlukan drainase, yang dapat dilakukan secara perkutan, endoskopi, atau pembedahan. Dukungan organ umumnya tidak diperlukan pada pasien dengan infeksi, namun jika diperlukan akan dibatasi pada beberapa pemberian oksigen atau terapi cairan intravena. Namun pada sepsis, pengobatan lebih dari sekedar pengendalian infeksi meskipun hal ini tetap penting. Adanya kegagalan organ memerlukan dukungan organ yang lebih lanjut. Hal ini terutama berlaku pada syok septik di mana pasien mungkin memerlukan cairan intravena dalam jumlah besar selain obat vasopresor, seperti noradrenalin. Bantuan pernapasan diperlukan terutama jika disertai sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Mungkin juga terdapat tempat untuk penggunaan molekul spesifik yang bekerja berdasarkan respons inang. Molekul pertama adalah hidrokortison, yang harus ditambahkan ke pengobatan lain dengan dosis 300 mg per hari pada pasien dengan syok septik berat. Penambahan vasopresin dengan dosis 0,03 hingga 0,05 unit/menit juga dapat dipertimbangkan. Lokasi pasti pemberian vasopresin belum diketahui secara pasti, namun berhubungan dengan berkurangnya pembentukan edema dan perlindungan ginjal.³¹



Gambar 2. Faktor penatalaksanaan infeksi (persegi kecil) dan sepsis (persegi besar)
 Dikutip dari: Vincent JL. The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring. PLoS Med. 2016;13(5):1–10.

2.2 Resusitasi pada Sepsis

2.2.1 Dasar-dasar terapi cairan pada sepsis

Tujuan utama terapi cairan adalah untuk meningkatkan preload ventrikel. Jika jantung berada pada bagian yang curam dari hubungan Frank-Starling, peningkatan preload diperkirakan akan menyebabkan peningkatan curah jantung. Pada sepsis, preload ventrikel dapat dikurangi melalui 2 mekanisme berbeda: deplesi volume intravaskular dan venodilatasi. Kedua faktor tersebut mengakibatkan penurunan aliran balik vena dan preload. Penipisan intravaskular dapat disebabkan oleh kehilangan cairan yang sebenarnya seperti diare pada infeksi saluran cerna, kehilangan cairan yang tidak dapat dirasakan akibat takipnea, dan anoreksia dengan asupan oral yang buruk sebelum gejala datang. Selain itu, sebagian volume intravaskular dapat dipindahkan ke kompartemen interstisial karena kebocoran kapiler. Kerusakan yang dimediasi sitokin pada endotel vaskular menyebabkan ekstrasvasi cairan dari kompartemen intravaskular ke ekstrasvasikular. Penyebab kedua dari penurunan preload ventrikel pada sepsis adalah venodilatasi yang meningkatkan kapasitansi vena, sehingga menyebabkan sekuestrasi darah di kompartemen vena. Kontribusi relatif dari mekanisme ini mungkin berbeda-beda pada tiap pasien. Secara obyektif, pasien dengan deplesi intravaskular akan mendapat manfaat paling besar dengan terapi cairan, sedangkan terapi vasopresor dapat membantu membalikkan venodilatasi.³³ Terapi standar menargetkan tekanan vena sentral 8-12 mm Hg, tekanan arteri rata-rata 65-90 mm Hg, dan keluaran urin 0,5 mL/ kg/jam menggunakan infus kristaloid atau koloid dan vasopresor.²⁸

2.2.2 Volume cairan

Jumlah total cairan yang harus diberikan pada pasien sepsis untuk resusitasi yang tepat masih diperdebatkan. Pada sepsis disarankan menerima setidaknya 30 mL/kg kristaloid intravena (IV) dalam 3 jam pertama.³⁴ Alasannya adalah untuk mengembalikan volume cairan yang bersirkulasi dan mengoptimalkan volume sekuncup.³⁵ Pembaruan Surviving Sepsis Campaign Bundle (SSCB) 2018 terbaru menganggap resusitasi cairan intravena (IV) sebagai landasan pengobatan sepsis. Pernyataan konsensus para ahli tersebut merekomendasikan pemberian setidaknya 30 mL/kg kristaloid IV dalam 3 jam pertama setelah diketahuinya sepsis ketika terdapat hipotensi dan/atau peningkatan laktat tanpa pengecualian untuk pasien dengan penyakit penyerta yang sudah ada sebelumnya yang mungkin dipengaruhi oleh kelebihan volume, termasuk gagal jantung (HF). Namun, ketika melakukan resusitasi volume, sepsis dan gagal jantung yang terjadi bersamaan memberikan skenario klinis yang sangat sulit. Kepatuhan terhadap bolus minimal 30 mL/kg tidak berhubungan dengan peningkatan mortalitas.³⁶

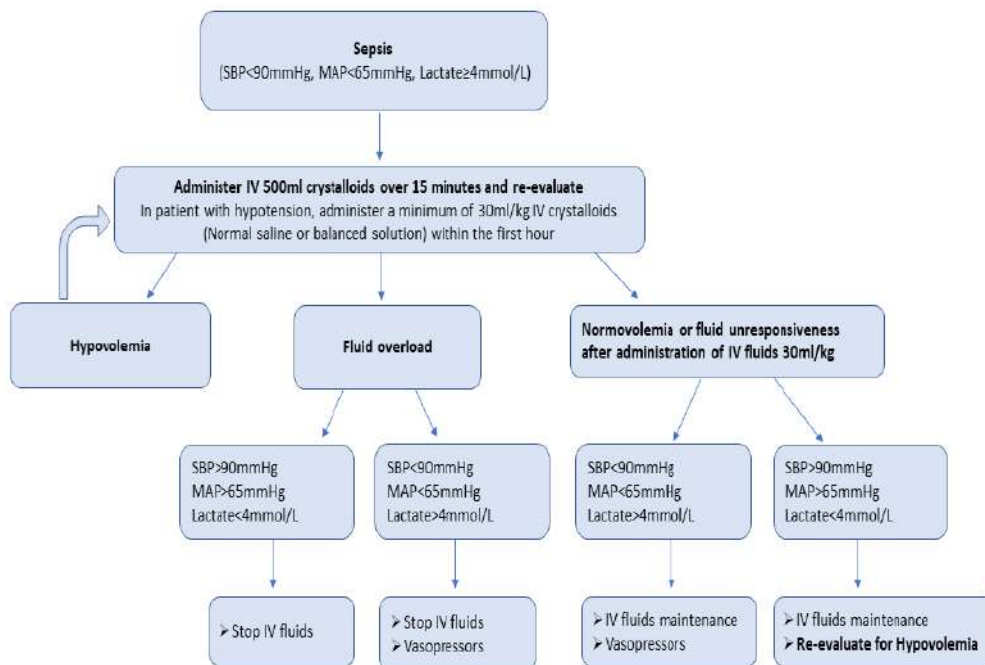
Pada tahun 2018, Perner dkk. mengusulkan pengobatan cairan individual berdasarkan bolus berulang 250-500 mL kristaloid IV dengan pemantauan FR terus menerus dan pemberian vasopresor dini jika sirkulasi gagal membaik. Namun, penelitian RCT menunjukkan bahwa strategi cairan restriktif dibandingkan liberal tidak berbeda secara signifikan dalam hal mortalitas 90 hari di antara pasien dengan hipotensi akibat sepsis.³⁴ Hipotensi yang disebabkan oleh sepsis, strategi cairan restriktif tidak meningkatkan (atau menurunkan) mortalitas atau masalah keamanan sebelum keluar dari rumah sakit pada hari ke 90 dibandingkan dengan strategi cairan liberal. Strategi resusitasi yang ideal masih belum diketahui. Hasil dari penelitian mengenai apakah strategi resusitasi cairan terbatas kristaloid <30 mL/kg IV dalam tiga jam pertama (<30×3) mempengaruhi kematian di rumah sakit dibandingkan dengan rekomendasi minimal 30 mL/kg dalam 3 jam (30×3) pada pasien sepsis dengan riwayat gagal jantung. Hasil menunjukkan bahwa resusitasi dengan minimal 30 mL/kg dalam 3 jam lebih meningkatkan kematian sebesar 1,81 kali lebih besar dibandingkan <30 mL/kg IV dalam tiga jam pertama.³⁶ Pemberian antibiotik yang cepat dan 30 mL/kg resusitasi cairan awal selama 3 jam pertama meningkatkan hasil pada pasien dengan syok septik. Pemberian antibiotik yang cepat dan resusitasi cairan 30 mL/kg menurunkan risiko kematian.²⁹

2.2.3 Tatalaksana resusitasi cairan pada sepsis

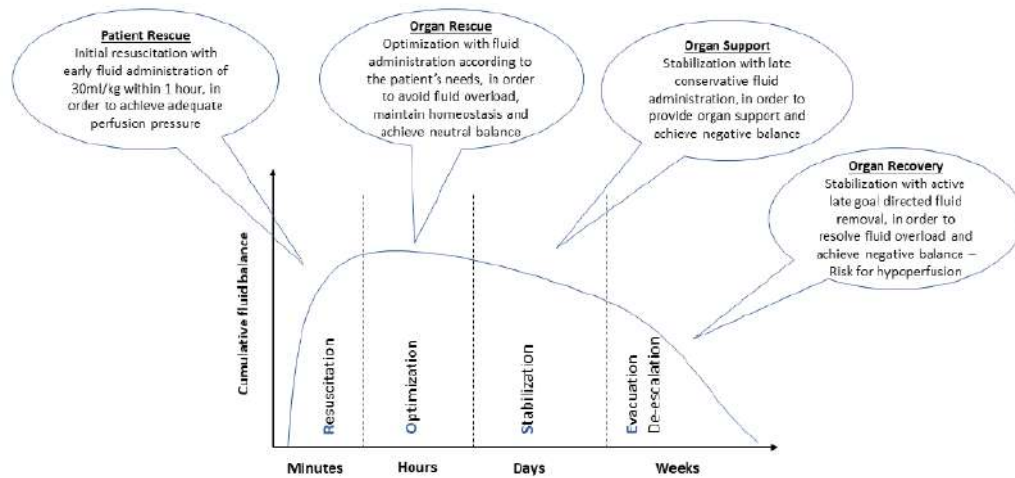
Alasan pemberian bolus cairan pada sepsis adalah untuk mengembalikan volume cairan yang bersirkulasi dan mengoptimalkan curah jantung. Hipovolemia dapat terjadi sebagai akibat dari berkurangnya asupan cairan oral, kehilangan cairan dari saluran pernapasan dan saluran pencernaan, dan ekstrasvasasi melalui kapiler yang bocor sebagai

bagian dari respon inflamasi sistemik terkait sepsis. Menurut prinsip Frank-Starling, peningkatan preload menyebabkan peningkatan volume sekuncup, meskipun disfungsi miokard terkait sepsis dapat mengubah hubungan ini.³⁵

Resusitasi cairan menjadi bagian integral dari manajemen sepsis, sejak pertama kali dilakukan selama epidemi kolera di Eropa pada awal tahun 1830. Tahun-tahun berikutnya, resusitasi cairan digunakan untuk mengobati hipovolemia dan mengembalikan tekanan perfusi jaringan untuk meningkatkan transportasi oksigen ke sel. Ada manfaat resusitasi cairan dini dan agresif terhadap mortalitas dan pemeliharaan CVP 8-12 mmHg dan saturasi oksigen vena sentral (SCVO₂) minimal 70%. Algoritma yang diusulkan tentang resusitasi cairan pada pasien dengan sepsis ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Usulan algoritma resusitasi cairan pada pasien sepsis
Dikutip dari: Moschopoulos CD, Dimopoulou D, Dimopoulou A, Dimopoulou K, Protopapas K, Zavras N, et al. New Insights into the Fluid Management in Patients with Septic Shock. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2018;365(1):2.



Gambar 4. Karakteristik dari empat fase terapi cairan intravena: resusitasi, Dikutip dari: Moschopoulos CD, Dimopoulou D, Dimopoulou A, Dimopoulou K, Protopapas K, Zavras N, et al. New Insights into the Fluid Management in Patients with Septic Shock. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2018;365(1):2.

Pada Gambar 4, menggambarkan empat fase terapi cairan IV yang berbeda telah diusulkan: resusitasi, optimalisasi, stabilisasi dan evakuasi, yang semuanya merupakan langkah penting dalam manajemen sepsis.⁹ Pada sebagian besar pasien, pemberian cairan secara agresif akan memberikan manfaat hemodinamik yang minimal namun akan menimbulkan efek merugikan yang signifikan. Namun, ada sekelompok pasien sepsis yang benar-benar mengalami hipovolemik (dehidrasi) yaitu pasien lanjut usia yang telah sakit selama beberapa waktu dengan penurunan asupan oral dan/atau mual dan muntah. Pada pasien tersebut, pemberian cairan terbatas biasanya akan memperbaiki hipotensi dan takikardia pasien. Namun, cairan saja tidak akan membalikkan ketidakstabilan hemodinamik pada pasien dengan sepsis yang lebih parah; pada pasien ini pemberian cairan secara agresif kemungkinan akan memperburuk syok vasodilatasi dan disfungsi miokard serta meningkatkan cedera mikrosirkulasi dengan peningkatan edema organ dan disfungsi organ. Ada dua mekanisme mendasar dimana pemberian cairan secara agresif dapat membahayakan pasien septik. Pertama berkaitan dengan efek langsung dari resusitasi volume besar pada fungsi kardiovaskular, yang secara paradoks memperburuk syok. Mekanisme kedua berkaitan dengan efek buruk kelebihan volume pada fungsi organ.³⁷

Resusitasi cairan IV menyebabkan terjadinya penurunan angka kematian absolut sebesar 16% pada pasien sepsis. Pemberian 30mL/kg cairan IV dikaitkan dengan penurunan angka kematian yang disesuaikan dengan risiko. Dalam analisis retrospektif

pusat tunggal besar di Amerika Serikat, kegagalan untuk mencapai 30mL/kg pemberian cairan IV dalam waktu 3 jam berhubungan dengan peningkatan kemungkinan kematian. Penelitian retrospektif lainnya menemukan bahwa volume cairan IV awal yang lebih besar dikaitkan dengan kelangsungan hidup setelah penyesuaian variabel perancu.³⁵

Resusitasi cairan merupakan pilar utama penatalaksanaan hemodinamik awal pada pasien dengan sepsis, dengan tujuan mengurangi hipoperfusi organ akibat sepsis dan kegagalan organ akut. Namun, terdapat banyak bukti yang menunjukkan bahwa pemberian terlalu banyak cairan berhubungan dengan peningkatan hemodinamik, risiko kegagalan multi-organ, serta morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Oleh karena itu, penting untuk menentukan jumlah cairan yang diperlukan untuk memulihkan perfusi organ dan kapan memulai deeskalasi untuk menghindari keadaan kelebihan cairan.³⁸

2.3 Pemantauan Status Volume Cairan

Pemberian cairan disarankan oleh pedoman terbaru sebagai pengobatan awal untuk pasien dengan sepsis dan syok septik.³⁹ Ada dua prinsip penting dalam evaluasi status cairan. Euvolemia menunjukkan jumlah normal cairan tubuh yang memungkinkan ruang jantung terisi cukup dan pada gilirannya memungkinkan jantung menghasilkan curah jantung yang dapat merespons kebutuhan tubuh akan oksigen. Tidak diperlukan diuresis atau pemberian cairan dalam konteks euvolemia. Respons cairan menentukan kapasitas jantung untuk bereaksi terhadap perubahan volume dengan mengubah *stroke volume* (SV) dan curah jantung atau *cardiac output* (CO).⁴⁰

Status volume merupakan sebagai volume kelebihan cairan atau dehidrasi pada setiap pasien dan tidak semata-mata mengacu pada volume cairan intravaskular.¹⁵ Tujuan dari manajemen volume adalah untuk mengoptimalkan volume intravaskular, curah jantung, perfusi jaringan dan pengiriman oksigen ke jaringan. Pemberian volume yang tidak mencukupi dapat menyebabkan hipoperfusi, dan kelebihan volume dapat menyebabkan kongesti dan disfungsi organ, yang keduanya dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas, terutama pada pasien sakit kritis. Hanya 50% pasien hipotensi yang responsif terhadap volume. Sisanya tidak berespon terhadap pemberian volume dan mungkin mengalami kelebihan volume akut. Menilai volume intravaskular dan ekstrasvaskular memfasilitasi diferensiasi pasien yang paling mungkin mendapatkan manfaat dari ekspansi volume, dukungan ionotropik tetapi bukan terapi volume, atau pembuangan volume dengan diuresis atau ultrafiltrasi. Hal ini sangat sulit dilakukan pada pasien kritis yang juga mengalami disfungsi jantung, hati, atau ginjal. Penilaian klinis volume intravaskular pada pasien rawat inap, termasuk pemeriksaan fisik, rontgen, dan temuan laboratorium, seringkali memiliki sensitivitas dan/atau spesifisitas yang rendah karena adanya kondisi non-steady state, yang mengakibatkan ketidaksesuaian antara

volume intravaskular dan tekanan darah, atau antara volume intravaskular dan ekstrasvaskular.⁴¹

Indeks statis dan dinamis digunakan untuk mengevaluasi kemampuan meningkatkan *stroke volume* sebagai respons terhadap pemberian cairan (yaitu responsif cairan), dengan indeks dinamis yang berkinerja lebih baik daripada indeks statis.³⁹ Parameter statis versus parameter dinamis versus pengujian dinamis versus titik akhir digunakan untuk menilai respons terhadap pengujian dinamis atau perubahan volume. Parameter statis adalah nilai pengukuran tunggal seperti tekanan vena sentral (CVP), tekanan atrium kanan (RAP), tekanan oklusi arteri pulmonal (PAOP) dan diameter maksimum vena cava inferior (IVC) (IVCmax). Nilai RAP dan CVP merupakan pengganti preload ventrikel kanan, sedangkan PAOP merupakan pengganti preload ventrikel kiri. Parameter tersebut hanya mencerminkan volume intravaskular pada tingkat ekstrem.⁴¹

Parameter statis memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang buruk untuk memprediksi respons volume dan tidak direkomendasikan untuk memandu pemberian volume. Parameter dinamis mencerminkan interaksi jantung-paru, dan bervariasi menurut siklus jantung dan pernapasan. Untuk parameter dinamis apa pun, variasi siklik lebih terlihat pada pasien yang responsif terhadap volume. Parameter dinamis lebih andal memprediksi respons volume dibandingkan dengan parameter statis. Memprediksi respons volume secara akurat dapat membantu menghindari kelebihan volume dan edema paru akut, atau pengisian volume yang tidak memadai. Tes dinamis memodifikasi aliran balik vena ke jantung dengan, misalnya, bolus volume intravena atau peningkatan kaki pasif (PLR) untuk memprediksi respon curah jantung terhadap pemberian volume lebih lanjut. Peningkatan volume sekuncup > 10% yang disebabkan oleh PLR memperkirakan respons volume (sensitivitas 77%–100%, spesifisitas 88% –99%). Titik akhir positif “standar emas” untuk respons volume adalah peningkatan curah jantung atau volume sekuncup sebesar 10%-15% melalui termodilusi sebagai respons terhadap pemberian atau pembuangan volume.⁴¹

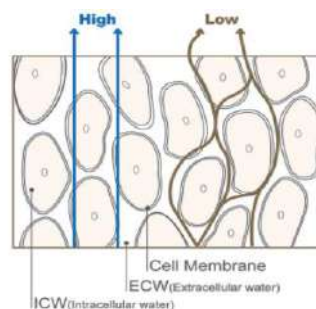
Penilaian status volume intravaskular menjadi salah satu masalah diagnostik paling menantang yang dihadapi oleh dokter setiap hari. Kesalahan dalam penilaian dapat menyebabkan terapi yang tidak tepat dan hasil yang berpotensi lebih buruk. Pengukuran tekanan statis seperti CVP dan PCWP memiliki sedikit kegunaan dan tidak boleh digunakan secara rutin untuk menilai status volume atau respons cairan. Pengukuran dinamis yang lebih baru sangat menjanjikan untuk menentukan status fluida, dan teknik bioimpedans dan bioreaktansi memungkinkan penyempurnaan lebih lanjut. Meskipun demikian, CVP merupakan parameter yang paling umum digunakan untuk memandu

manajemen cairan di ICU. Survei menunjukkan bahwa lebih dari 90% menggunakan CVP untuk memandu manajemen cairan. Selain itu, pedoman telah merekomendasikan penggunaan CVP dalam memandu manajemen cairan pada pasien sepsis yang sakit kritis.⁴²

2.4 Analisis Bioimpedans

2.5.1 Prinsip Analisis Bioimpedans

Analisis Bioimpedans (BIA) didasarkan pada sifat listrik jaringan biologis. Saat mengirimkan arus listrik bolak-balik yang lemah ke dalam tubuh, listrik mengalir sepanjang jaringan tubuh yang sangat konduktif. Arus mengalir melalui dua mekanisme: langsung melalui cairan dan secara tidak langsung melintasi membran sel. Arus frekuensi rendah tidak melewati sel; sebaliknya, arus mengalir melalui cairan ekstraseluler. Namun, kapasitor membran sel mengisi dan melepaskan arus pada frekuensi tinggi. Dengan demikian, arus mengalir melalui membran sel dan cairan jaringan (Gambar 9). Volume air menentukan lebar saluran yang dilalui listrik, yang dinyatakan dengan impedansi. Impedansi (Z) merupakan gaya yang mengganggu aliran arus listrik dan ditentukan dengan menggunakan penjumlahan vektor hambatan listrik (R) dan reaktansi (X_c). Komponen impedansi yang berhubungan dengan aliran melalui fluida adalah resistansi, dan komponen yang berhubungan dengan aliran melintasi membran sel adalah reaktansi. Namun pada tubuh manusia, perbedaan nilai impedansi dan resistansi hanya sekitar 2 hingga 3 Ω sehingga kedua kata tersebut sering digunakan secara bergantian. R panjang bahan konduktif sebanding dengan panjangnya dan berbanding terbalik dengan luas penampang.¹⁶



Gambar 5. Arus mengalir dalam jaringan pada frekuensi rendah dan tinggi
Dikutip dari: Park JH, Jo Y II, Lee JH. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis. Korean J Intern Med. 2018;33(4):660–9.

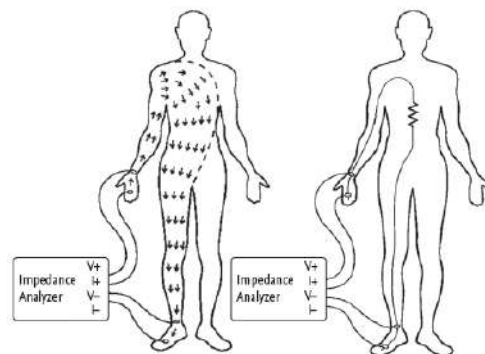
Panjang (L) konduktor adalah panjang badan, sering kali diganti dengan tinggi. Resistivitas (ρ) adalah nilai resistansi per satuan volume air tubuh. Diasumsikan bahwa nilai resistivitas adalah konstan karena jumlah elektrolit yang terlarut per satuan volume dalam air tubuh sangat konstan.¹⁶

$$R = \rho \frac{L}{A}$$

$$R = \rho \frac{L \cdot L}{A \cdot L} = \rho \frac{L^2}{V}$$

$$R = \rho \frac{L^2}{R}$$

Untuk mengukur impedansi tubuh, elektroda dipasang pada pergelangan tangan kanan, punggung tangan, pergelangan kaki kanan, dan kaki, seperti ditunjukkan pada Gambar 10, dan dihubungkan ke pengukur impedansi. Pengukur impedansi menyuplai arus 50 kHz dan 800 μ A antara elektroda punggung tangan dan kaki.¹⁶



Gambar 6. Pengukuran impedansi benda
Dikutip dari: Park JH, Jo Y Il, Lee JH. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis. Korean J Intern Med. 2018;33(4):660–9.

Arus mengalir melalui lengan kanan, badan, dan kaki kanan, dimana pengukur impedansi mengukur tegangan antara pergelangan tangan dan pergelangan kaki. Dengan diberikannya nilai arus dan tegangan yang diukur, maka diperoleh nilai hambatan listrik dengan menggunakan hukum Ohm.

$$R = \frac{V}{i}$$

Setelah diukur tinggi badan, air tubuh dapat diperoleh dengan mensubstitusi nilai resistensi tubuh yang diperoleh ke dalam.¹⁶

2.5.2 Penilaian status volume dengan analisis bioimpedans

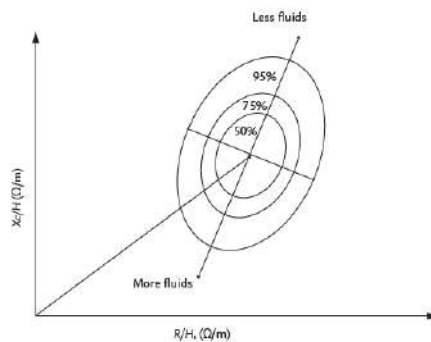
Status normovolemik suatu subjek dapat diperkirakan berdasarkan pengukuran tinggi badan, berat badan, dan komposisi tubuh, yang dinilai oleh BIA. Kelebihan cairan dihitung dengan mengurangi volume cairan berdasarkan status normovolemik dari yang diukur dengan BIA. Beberapa metode dapat digunakan untuk memperkirakan kelebihan cairan dengan BIA. Chamney *et al.* menggunakan BIA seluruh tubuh untuk membedakan hipervolemia dari normovolemia. Orang sehat dengan berat 70 kg memiliki volume ECW 14 hingga 16 L. Ada hubungan linier antara ECW dan berat badan. Kemiringan hubungan ini ditandai dengan kemiringan normovolemia (SNV). SNV mewakili volume ECW rata-rata untuk berat tertentu. Semua cairan yang tertelan terakumulasi dalam tubuh dan berat badan meningkat pada pasien yang menjalani dialisis. Kemiringan kedua, kemiringan hipervolemik (SHV), juga berkembang pada kondisi hipervolemik.¹⁶

Meneduksi status hidrasi pasien dari volume absolut cairan tubuh saja tidaklah tepat karena volume absolut air bervariasi menurut tinggi badan, berat badan, dan komposisi tubuh. Sebagai alternatif, rasio kompartemen cairan, sebagai indikator status hidrasi, telah digunakan termasuk rasio ECW terhadap TBW. Rasio ini mudah digunakan, intuitif, dan divalidasi dengan baik sebagai prediktor kelangsungan hidup. Namun, standar deviasi rasio ini begitu besar sehingga penggunaannya tidak praktis. Rasio yang pernah digunakan oleh peneliti lain antara lain ECW terhadap berat badan, ECW terhadap tinggi badan, dan ECW terhadap luas permukaan tubuh.¹⁶

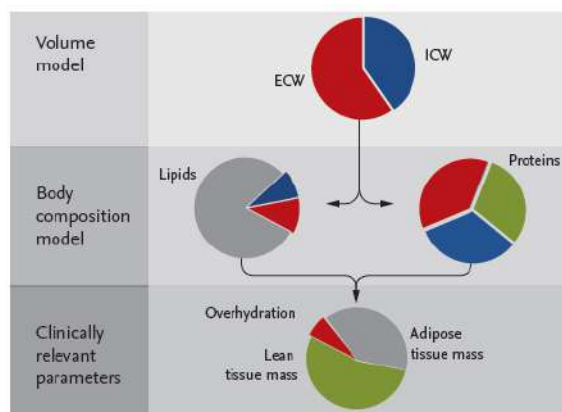
Metode grafik resistansi-reaktansi (RXc) menggunakan pengukuran vektor impedansi langsung (diberikan oleh R dan Xc) pada 50 kHz dengan SF-BIA seluruh tubuh. R dan Xc diplot satu sama lain dan dinormalisasi berdasarkan ketinggian. Rasio R/H dan Xc/H (Ω/m) dari pasien tertentu diplot pada bidang RXc (Gambar 11). Panjang vektor mewakili ukuran impedansi. Informasi klinis mengenai hidrasi diperoleh dengan menentukan lokasi titik vektor untuk individu sehat yang terhidrasi normal dengan jenis kelamin, usia, dan ras yang sama. Vektor dalam elips toleransi 75% menunjukkan status hidrasi normal.¹⁶

Monitor komposisi tubuh digunakan untuk mengukur OH. Ia menggunakan dua model fisiologis: dalam model volume, ECW dan ICW dihitung menggunakan nilai resistansi yang diukur dengan model BCM dan Hanai; sedangkan pada model komposisi tubuh, TBW dibagi menjadi tiga bagian, yaitu OH, jaringan tanpa lemak, dan jaringan adiposa (Gambar 12). Kelebihan cairan absolut (AFO; setara dengan OH) didefinisikan

sebagai perbedaan antara ECW yang diharapkan dalam kondisi fisiologis normal dan ECW sebenarnya, sedangkan kelebihan cairan relatif (RFO) adalah AFO sebagai proporsi ECW (AFO/ECW). Semua perhitungan dilakukan secara otomatis menggunakan software BCM. Normohidrasi ditentukan ketika AFO berada pada kisaran persentil ke-10 hingga ke-90; yaitu $-1,1$ hingga $1,1$ L dibandingkan individu sehat dengan usia dan jenis kelamin yang sama dari kelompok referensi. Volume di bawah dan di atas kisaran ini masing-masing didefinisikan sebagai kurang hidrasi dan OH.¹⁶



Gambar 7. R dan X_c , dinormalisasi tinggi, diplot pada grafik RX_c dengan daerah probabilitas elips (toleransi elips 50%, 75%, dan 95%). Pergerakan vektor sepanjang sumbu utama elips berarti perubahan status hidrasi.
 Dikutip dari: Park JH, Jo Y II, Lee JH. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis. Korean J Intern Med. 2018;33(4):660–9.



Gambar 8. Model volume menggambarkan konduktansi listrik dalam suspensi sel yang memungkinkan penghitungan total air tubuh (TBW), air ekstraseluler (ECW), dan air intraseluler (ICW)
 Dikutip dari: Park JH, Jo Y II, Lee JH. Clinical usefulness of bioimpedance analysis for assessing volume status in patients receiving maintenance dialysis. Korean J Intern Med. 2018;33(4):660–9.

Gambar 12, Model komposisi tubuh digunakan untuk menghitung tiga kompartemen tubuh yang relevan, yaitu overhidrasi, jaringan tanpa lemak, dan jaringan adiposa, dari informasi ECW dan TBW. Kelebihan volume kronis berhubungan dengan hipertrofi ventrikel kiri dan mortalitas kardiovaskular yang tinggi pada pasien yang menjalani dialisis. Oleh karena itu, memperkirakan status cairan tubuh penting pada pasien. BIA menggunakan sifat listrik tubuh manusia untuk mengubah aliran arus dan mengukur nilai resistansi untuk memperkirakan kandungan dan komposisi air tubuh. BIA dibagi menjadi BIA frekuensi tunggal, BIA multifrekuensi, dan spektroskopi bioimpedans (BIS) berdasarkan jumlah frekuensi yang digunakan, dan menjadi BIA seluruh tubuh dan segmental berdasarkan terbagi atau tidaknya seluruh tubuh menjadi segmen. Kandungan air ekstraseluler (ECW), air intraseluler (ICW), dan total air tubuh (TBW) serta kelebihan volume (VE) dapat diukur dengan BIA. Berat kering dapat diperkirakan dengan mengukur kelebihan volume pasien melalui rasio ECW/TBW dan ECW terhadap berat badan. Metode estimasi lainnya termasuk metode kemiringan normovolemia/hipervolemia, grafik reaktansi-resistensi (RXc), pengukuran overhidrasi menggunakan monitor komposisi tubuh, dan BIS betis.^{13,16} Potensi keuntungan sebenarnya dari pengukuran segmental kemungkinan besar dibuktikan dalam menentukan perpindahan dan distribusi cairan pada individu dengan kelebihan cairan.⁴³

2.5.3 Penggunaan analisis bioimpedans pada sepsis

BIA mengukur impedansi dengan mengirimkan arus bolak-balik yang lemah dan tidak terlalu mencolok ke seluruh pasien. Impedansi jaringan, antara lain, bergantung pada jumlah air. Dengan demikian BIA dapat digunakan untuk menghitung volume cairan seperti total air tubuh dan kelebihan cairan.¹⁵ BIA mengidentifikasi kelebihan cairan (FO) sebagai kompartemen virtual (overhidrasi), yang dihitung dari perbedaan antara volume ekstraseluler yang diukur dan nilai prediksi berdasarkan hidrasi tetap massa jaringan tanpa lemak dan adiposa. FO tidak hanya terkait dengan hipertrofi ventrikel kiri (LVH) tetapi juga merupakan bagian dari spektrum multidimensi dengan faktor risiko nonkardiovaskular seperti malnutrisi dan peradangan.⁴⁴

Berdasarkan hasil BIA menunjukkan bahwa resusitasi cairan meningkatkan proporsi air ekstraseluler (ECW) terhadap total air tubuh (TBW) pada kelompok pasien sepsis yang meninggal dibandingkan dengan yang hidup. TBW/BW, ICW/BW, dan ECW/BW secara signifikan lebih tinggi pada kelompok infeksi non-septik dibandingkan kelompok sehat, namun ECW/TBW tidak berbeda nyata. Tidak terdapat perbedaan TBW/BW dan ICW/BW antara kelompok sepsis dan sehat. Namun, ECW/BW dan ECW/TBW secara signifikan lebih tinggi pada kelompok sepsis dibandingkan kelompok sehat. Dibandingkan dengan kelompok sehat, rasio air tubuh terhadap berat badan

meningkat secara signifikan pada kelompok infeksi non-sepsis, sedangkan ECW/BW dan ECW/TBW meningkat secara signifikan pada kelompok sepsis. Indeks ini dapat digunakan sebagai variabel diagnostik defisit air tubuh pada pasien sepsis.²¹

BIA adalah metode obyektif yang mengukur dan menganalisis komposisi tubuh dengan mengirimkan arus listrik lemah ke seluruh tubuh. BIA multi-frekuensi dapat digunakan untuk menilai volume dan status gizi pasien dengan berbagai penyakit. Ada hubungan yang signifikan antara ketidakseimbangan cairan tubuh yang ditentukan oleh BIA dan hasil klinis pada pasien dengan, misalnya, gagal ginjal kronis, penyakit hati kronis, dan penyakit paru obstruktif kronik. Retensi cairan ekstraseluler berperan penting dalam perkembangan dan perburukan penyakit, menunjukkan bahwa perubahan patofisiologis komposisi cairan tubuh berhubungan dengan hasil klinis yang buruk. ECW/TBW sebagaimana ditentukan oleh BIA sering digunakan untuk menilai status cairan abnormal, dan merupakan indikator sensitif perubahan hidrasi. Rasio ECW/TBW yang lebih tinggi telah dilaporkan untuk memprediksi hasil klinis pada pasien dengan gagal jantung, penyakit hati, gangguan ginjal, dan keganasan. Perubahan distribusi cairan tubuh tanpa ekspansi volume yang efektif mengakibatkan retensi cairan berlebih di ruang ekstraseluler, yang dapat menyebabkan hasil yang buruk pada pasien sakit kritis. Penelitian ini menemukan bahwa ECW/TBW adalah satu-satunya variabel komposisi tubuh yang signifikan secara statistik yang berhubungan dengan kematian pada pasien dengan syok septik. Proses inflamasi selama syok septik menyebabkan kerusakan endotel, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan menggeser cairan dari ruang intraseluler ke ekstraseluler. Perubahan distribusi air tubuh ini, seperti ekspansi ECW, memperburuk penurunan fungsi membran sel. Dalam menanggapi disfungsi jantung selama syok septik, volume retensi cairan dapat ditingkatkan dengan resusitasi cairan.⁴⁵

Analisis bioimpedans merupakan alat yang cepat, sederhana, dan non-invasif untuk mengevaluasi status metabolik dan menilai status volume pada pasien sakit kritis. Penelitian ini melibatkan 261 pasien, rasio rata-rata air ekstraseluler (ECW) terhadap total air tubuh (TBW) secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan pada pasien yang hidup. Analisis multivariat menunjukkan bahwa $ECW/TBW \geq 0,41$ secara signifikan berhubungan dengan mortalitas 30 hari pada pasien dengan syok septik yang menerima terapi resusitasi berbasis protokol di UGD.⁴⁵

2.5.4 Faktor yang berhubungan dengan analisis bioimpedans

Faktor yang menyebabkan bias dalam pengukuran bioimpedans yaitu⁴⁶

1. Pengukuran Antropometri

Pengukuran antropometri seperti berat badan, tinggi badan, ketebalan lipatan kulit, panjang, diameter dan keliling yang melibatkan modul matematika menjadi kontributor utama dalam estimasi kompartemen tubuh. Parameter bioimpedans saja tanpa pengukuran dimensi tubuh dianggap sebagai penduga yang buruk untuk komposisi tubuh.

2. Jenis kelamin

Variasi komposisi tubuh antara pria dan wanita dibuktikan dalam beberapa penelitian. Dalam prediksi komposisi tubuh, metode berdasarkan analisis bioimpedans, dan sebagian besar persamaan cenderung memasukkan gender sebagai salah satu faktor penentu utama penilaian kompartemen tubuh. Karena perbedaan komposisi tubuh antara pria dan wanita, pertimbangan gender mempunyai dampak yang kuat dalam memperkirakan kompartemen tubuh.

3. Usia

Penuaan didefinisikan sebagai perubahan multifaktor dalam aktivitas fisik dan biologis tubuh manusia yang menyebabkan perbedaan komposisi tubuh antar kelompok umur. Ketika tubuh manusia bertambah tua, hal ini menyebabkan peningkatan massa lemak secara bertahap dan penurunan massa tanpa lemak secara spontan. Rasio massa bebas lemak terhadap massa lemak meningkat secara bertahap sebagai respons terhadap bertambahnya usia, dan peningkatan nyata dalam rata-rata berat badan terlihat di antara populasi lansia dibandingkan dengan orang dewasa terkait dengan peningkatan massa lemak.

4. Kelompok etnis

Komposisi tubuh bervariasi antar ras dan kelompok etnis yang berbeda karena lingkungan, faktor nutrisi, budaya dan pengukuran antropometri yang mencakup konformasi tubuh. Ada juga perbedaan dalam panjang anggota badan, struktur tubuh, ukuran tubuh dan hal itu menyebabkan variasi persentase lemak tubuh di antara kelompok etnis yang berbeda yang dapat menyebabkan kesalahan prediksi (3%).

5. Protokol pengukuran dan postur

Kesederhanaan dan penerimaan ekonomi metode analisis bioimpedans untuk estimasi komposisi tubuh telah meningkatkan kebutuhan untuk menyatukan protokol dan prosedur pengukuran bioimpedans untuk mendapatkan data yang kuat.

6. Bentuk elektroda dan kesalahan pengukuran

Dalam analisis bioimpedans, struktur geometris elektroda mempunyai dampak kuat pada data dasar yang diambil selama proses pengukuran. Dalam analisis

bioimpedans, elektroda didefinisikan sebagai bahan isoelektrik dengan penurunan tegangan yang dapat diabaikan di sepanjang konektor. Jumlah minimum elektroda yang diperlukan untuk melakukan pengukuran bioimpedans adalah dua, satu untuk injeksi arus dengan asumsi beda potensial nol dan satu lagi untuk mengumpulkan penurunan tegangan dengan aliran arus yang dapat diabaikan dan lebih dipengaruhi oleh posisi.

2.5 Tekanan vena sentral

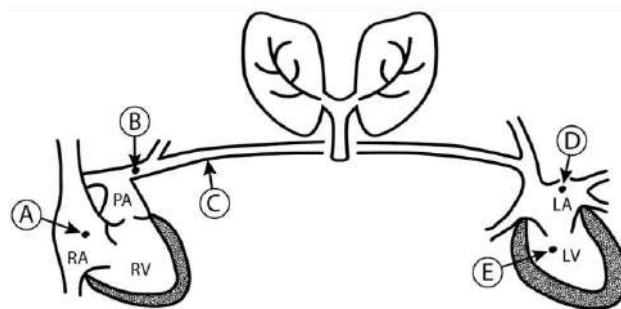
Tekanan vena sentral (CVP), suatu indeks statis sebagai prediktor respon cairan.³⁹ Secara teoritis, ketika tekanan pengisian sistemik rata-rata sama dengan tekanan vena sentral, maka tidak akan terjadi aliran balik vena. CVP berbanding terbalik dengan aliran balik vena. Namun, faktor lain yang perlu dipertimbangkan adalah tekanan intratoraks. Jika tekanan vena sentral turun di bawah tekanan intratoraks, vena sentral menjadi terkompresi dan membatasi aliran balik vena. Tekanan vena perifer dapat dipengaruhi oleh perubahan volume, dan karena sifatnya yang patuh, perubahan volume total akan mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap jumlah darah yang ada di vena. Tonus vena diatur oleh sistem saraf simpatis dan juga oleh gaya kompresi eksternal. Dalam kondisi fisiologis normal, keluaran ventrikel kanan dan kiri adalah sama. Tekanan vena sentral mempengaruhi curah jantung (ventrikel kiri) - hal ini didorong oleh perubahan tekanan vena sentral yang menyebabkan perubahan tekanan pengisian jantung kiri.⁴⁷

Beberapa faktor yang dapat menurunkan tekanan vena sentral adalah hipovolemia atau venodilatasi. Salah satu dari hal ini akan menurunkan aliran balik vena dan dengan demikian menurunkan tekanan vena sentral. Penurunan tekanan vena sentral terjadi bila lebih dari 10% kehilangan darah atau pergeseran volume darah. Penurunan tekanan intratoraks yang disebabkan oleh inspirasi paksa menyebabkan vena cava kolaps sehingga menurunkan aliran balik vena dan, pada gilirannya, menurunkan tekanan vena sentral.⁴⁷

Peningkatan tekanan vena sentral dapat terjadi pada gagal jantung akibat penurunan kontraktilitas, kelainan katup, dan disritmia. Setiap pasien yang mendapat bantuan ventilator yang mempunyai tekanan ekspirasi akhir positif berlebihan akan mengalami peningkatan resistensi arteri pulmonal yang menyebabkan peningkatan tekanan vena sentral. Namun, peningkatan tekanan vena sentral yang disebabkan oleh peningkatan resistensi arteri pulmonal juga dapat dipengaruhi oleh penurunan fraksi oksigen inspirasi, peningkatan kelainan ventilasi/perfusi paru, peningkatan tekanan perikardial, atau peningkatan tekanan intrakardial. tekanan perut yang akan meningkatkan

tekanan dada. Peningkatan tekanan juxta-jantung, tension pneumothorax, tamponade perikardial, infark ventrikel kanan, obstruksi aliran keluar ventrikel kanan juga dapat menurunkan aliran balik vena.⁴⁷

CVP sering digunakan sebagai panduan penilaian dan penatalaksanaan cairan. Nilai CVP dipengaruhi oleh banyak faktor seperti kinerja jantung, volume darah, tonus pembuluh darah, peningkatan tekanan intrathoracic atau intra-abdomen dan terapi vasopressor.²⁴ CVP kurang akurat dalam memprediksi respon cairan karena ada kemungkinan untuk memiliki CVP rendah dan tidak responsif terhadap volume, serta memiliki CVP tinggi dan responsif terhadap volume.⁴² Mengukur CVP atau preload ventrikel kanan telah berulang kali terbukti menjadi indikator buruk volume intravaskular. Ketidakakuratan berakar pada konsep bahwa, seperti semua pengukuran tekanan sebagai pengganti volume, banyak parameter harus normal agar CVP akurat dan berguna. Pasien harus memiliki kepatuhan ventrikel kanan yang normal, tidak ada penyakit pembuluh darah paru, tidak ada penyakit katup jantung, dan tidak ada kegagalan ventrikel kiri (Gambar 9).



Gambar 9. Hubungan Tekanan

Pada Gambar 9 menjelaskan seorang pasien dapat mengalami peningkatan tekanan vena sentral (A) yang salah jika terjadi salah satu kondisi berikut: Hipertrofi ventrikel kiri mempengaruhi komplians ventrikel kiri (E), penyakit katup mitral meningkatkan tekanan atrium kiri (D), penyakit paru meningkatkan tekanan alveolar (C), penyakit arteri pulmonalis meningkatkan tekanan arteri pulmonal (B), hipertrofi ventrikel kanan mempengaruhi kepatuhan jantung kanan atau penyakit trikuspid meningkatkan tekanan atrium kanan (A).⁴⁸

Penelitian Suh *et al.* menyatakan bahwa mempertahankan CVP yang rendah merupakan strategi yang efektif untuk mengurangi kehilangan darah selama reseksi hati. Rasio ECW/TBW <0,378 berkorelasi dengan CVP <5 mmHg. Analisis bioimpedans dapat digunakan untuk penilaian volume pra operasi untuk meminimalkan kehilangan darah selama reseksi hati. Ada korelasi antara kelebihan volume dan peningkatan ECW/TBW

yang dinilai dengan analisis bioimpedans karena kelebihan volume terutama terakumulasi di ECW.²⁰ Pada penelitian lain menyatakan bahwa nilai CVP lebih berkorelasi dengan pengukuran impedansi langsung dibandingkan dengan prediksi total air tubuh. Sedangkan nilai CVP >12 mmHg berhubungan dengan vektor impedansi yang lebih pendek pada 93% pasien, yang mengindikasikan kelebihan cairan. Nilai CVP <3 mm Hg berhubungan dengan vektor impedansi panjang hanya pada 10% pasien, yang mengindikasikan dehidrasi jaringan.⁴⁹

2.6 Pemeriksaan Derajat Edema pada Sepsis

Edema adalah akumulasi cairan di jaringan antar sel akibat ekspansi volume cairan interstisial yang tidak normal. Cairan antara ruang interstisial dan intravaskular diatur oleh gradien tekanan hidrostatik kapiler dan gradien tekanan onkotik melintasi kapiler. Akumulasi cairan terjadi ketika kondisi lokal atau sistemik mengganggu keseimbangan, menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik kapiler, peningkatan volume plasma, penurunan tekanan onkotik plasma (hypoalbuminemia), peningkatan permeabilitas kapiler, atau obstruksi limfatik.⁵⁰ Pemeriksaan edema dapat dilakukan dengan cara berikut ini:

1. Anamnesis

Anamnesis meliputi waktu timbulnya edema, perubahan sesuai posisi, dan unilateral atau bilateral, serta riwayat pengobatan dan penilaian penyakit sistemik. Pembengkakan akut pada ekstremitas dalam jangka waktu kurang dari 72 jam lebih merupakan karakteristik trombosis vena dalam (DVT), selulitis, ruptur kista poplitea, sindrom kompartemen akut akibat trauma, atau penggunaan penghambat saluran kalsium. Akumulasi kronis dari edema yang lebih umum disebabkan oleh timbulnya atau eksaserbasi kondisi sistemik kronis, seperti gagal jantung kongestif (CHF), penyakit ginjal, atau penyakit hati. Edema yang berhubungan dengan penurunan tekanan onkotik plasma (misalnya malabsorpsi, gagal hati, sindrom nefrotik) tidak berubah dengan ketergantungan. Anamnesis juga harus mencakup pertanyaan tentang penyakit jantung, ginjal, tiroid, atau hati. Penyakit Graves dapat menyebabkan miksedema pretibial, sedangkan hipotiroidisme dapat menyebabkan miksedema menyeluruh. Meskipun dianggap sebagai diagnosis eksklusi, apnea tidur obstruktif telah terbukti menyebabkan edema.⁵⁰

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik harus menilai penyebab sistemik dari edema, seperti gagal jantung (misalnya distensi vena jugularis, ronki), penyakit ginjal (misalnya proteinuria, oliguria), penyakit hati (misalnya penyakit kuning, asites, asterixis), atau penyakit tiroid (misalnya exophthalmos, tremor, penurunan berat badan). Edema juga harus dievaluasi untuk mengetahui adanya *pitting*, nyeri tekan, dan perubahan kulit. *Pitting* menggambarkan lekukan yang tertinggal di area edema setelah diberikan tekanan. Hal ini terjadi ketika cairan di ruang interstisial memiliki konsentrasi protein yang rendah, yang berhubungan dengan penurunan tekanan onkotik plasma dan gangguan yang disebabkan oleh peningkatan tekanan kapiler (misalnya DVT, CHF, kompresi vena iliaka). Pemeriksaan ekstremitas bawah harus fokus pada malleolus medial, bagian tulang tibia, dan dorsum kaki. *Pitting* edema juga terjadi pada tahap awal limfedema karena masuknya cairan kaya protein ke dalam interstitium, sebelum fibrosis jaringan subkutan; oleh karena itu, kehadirannya tidak mengecualikan diagnosis limfaedema.⁵⁰

Evaluasi kualitatif terhadap derajat *pitting* edema fisiologis pada kulit tungkai bawah dapat dilakukan. Tekanan jari diterapkan pada area kulit yang bengkak untuk menentukan apakah terbentuk lekukan yang bertahan setelah tekanan dihilangkan. Derajat *pitting* edema adalah sebagai berikut:⁵¹

- a. Derajat 0, negatif untuk edema, tidak ada lekukan yang menetap setelah tekanan jari dilepaskan;
- b. Derajat 1, *pitting* edema ringan (sedikit lekukan) yang hilang dalam waktu 10 detik;
- c. Derajat 2, *pitting* edema sedang yang hilang setelah 10-15 detik;
- d. Derajat 3, *pitting* edema parah yang berlangsung lebih dari 15 detik, setelah tekanan jari dilepaskan.⁵¹

Nyeri tekan pada palpasi pada area edema dikaitkan dengan DVT dan sindrom nyeri regional kompleks tipe 1 (yaitu, distrofi refleks simpatis). Sebaliknya, limfedema umumnya tidak menimbulkan nyeri pada palpasi. Perubahan suhu, warna, dan tekstur kulit memberikan petunjuk penyebab edema. Misalnya, DVT akut dan selulitis dapat menyebabkan peningkatan rasa hangat pada area yang terkena. Karena deposisi hemosiderin, insufisiensi vena kronis sering dikaitkan dengan kulit yang berwarna kekar, kemerahan dan umumnya mengenai malleolus medial. Ketika insufisiensi vena berkembang, hal ini dapat menyebabkan lipodermatosklerosis, yang berhubungan dengan jaringan sklerotik dan hiperpigmentasi yang nyata, dan ditandai dengan fibrosis dan deposisi hemosiderin yang dapat menyebabkan ulkus vena di atas malleolus medial. Bisul ini dapat berkembang menjadi erosi yang dalam dan mendalam. Myxedema akibat hipotiroidisme muncul dengan kulit kering dan tebal secara umum

dengan edema periorbital nonpitting dan perubahan warna kulit kuning hingga oranye pada lutut, siku, telapak tangan, dan telapak kaki. Miksedema pretibial yang terlokalisasi mungkin disebabkan oleh penyakit Graves (Gambar B). Pada tahap akhir sindrom nyeri regional kompleks, kulit mungkin tampak berkilau dengan perubahan atrofi. Pada tahap awal limfedema, kulit tampak pucat, sedangkan pada tahap selanjutnya, kulit menjadi fibrotik, menebal, dan verukosa. Pemeriksaan kaki penting pada edema ekstremitas bawah. Pada pasien dengan limfedema, terdapat ketidakmampuan untuk mengencangkan kulit dorsum jari kaki kedua dengan menggunakan penjepit (tanda Kaposi-Stemmer). Pada pasien dengan lipedema, yang merupakan akumulasi patologis jaringan adiposa di ekstremitas, kaki umumnya tidak terkena, meskipun pergelangan kaki sering kali memiliki bantalan lemak malleolar yang menonjol. Lipedema juga dapat mengenai ekstremitas atas.⁵⁰

3. Alat ukur diagnostik

Uji laboratorium berguna untuk mendiagnosis penyebab sistemik edema: pengukuran peptida natriuretik otak (untuk CHF), pengukuran kreatinin dan urinalisis (untuk penyakit ginjal), serta pengukuran enzim hati dan albumin (untuk penyakit hati). Pada pasien yang mengalami pembengkakan ekstremitas atas atau bawah unilateral dengan onset akut, uji imunosorben terkait enzim d-dimer dapat menyingkirkan kemungkinan DVT pada pasien berisiko rendah. Namun, tes ini memiliki spesifisitas yang rendah, dan konsentrasi d-dimer dapat meningkat tanpa adanya trombosis.⁵⁰

4. Ultrasonografi

Ultrasonografi vena adalah modalitas pencitraan pilihan dalam evaluasi dugaan DVT. Ultrasonografi kompresi dengan atau tanpa analisis bentuk gelombang Doppler memiliki sensitivitas tinggi (95%) dan spesifisitas (96%) untuk trombosis proksimal; namun, sensitivitasnya lebih rendah untuk vena betis (73%). Ultrasonografi dupleks juga dapat digunakan untuk memastikan diagnosis insufisiensi vena kronis.⁵⁰

5. Lymphoscintigraphy

Aliran getah bening tidak dapat dideteksi dengan ultrasonografi. Oleh karena itu, limfoskintigrafi radionuklida tidak langsung, yang menunjukkan tidak adanya atau tertundanya pengisian saluran limfatik, merupakan metode pilihan untuk mengevaluasi edema limfatik ketika diagnosis tidak dapat ditegakkan secara klinis.⁵⁰

6. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

Pasien dengan edema ekstremitas bawah unilateral yang tidak menunjukkan trombosis proksimal pada ultrasonografi dupleks mungkin memerlukan pencitraan

tambahan untuk mendiagnosis penyebab edema jika kecurigaan klinis terhadap DVT tetap tinggi. Angiografi resonansi magnetik dengan venografi ekstremitas bawah dan panggul dapat digunakan untuk mengevaluasi DVT panggul atau paha intrinsik atau ekstrinsik. Kompresi vena iliaka kiri oleh arteri iliaka kanan (sindrom May-Thurner) harus dicurigai pada wanita berusia antara 18 dan 30 tahun yang mengalami edema pada ekstremitas kiri bawah. Pencitraan resonansi magnetik dapat membantu diagnosis etiologi muskuloskeletal, seperti robekan gastrocnemius atau kista poplitea. Limfangiografi resonansi magnetik berbobot T1 dapat digunakan untuk memvisualisasikan saluran limfatik secara langsung ketika dicurigai adanya limfedema.⁵⁰

7. Lainnya

Ekokardiografi untuk mengevaluasi tekanan arteri pulmonal direkomendasikan untuk pasien dengan apnea tidur obstruktif dan edema. Dalam sebuah penelitian terhadap pasien dengan apnea tidur obstruktif, 93% pasien dengan edema mengalami peningkatan tekanan arteri kanan. Hipertensi pulmonal telah lama dianggap sebagai penyebab edema yang berhubungan dengan apnea tidur obstruktif. Namun, sebuah penelitian menemukan bahwa meskipun sebagian besar pasien dengan edema menderita apnea tidur obstruktif (lebih dari dua pertiga), hampir sepertiga dari pasien tersebut tidak menderita hipertensi pulmonal, yang menunjukkan adanya korelasi yang lebih kuat antara edema dan apnea tidur obstruktif daripada yang bisa dijelaskan hanya dengan adanya hipertensi pulmonal.⁵⁰

Pada sepsis, edema jaringan umum biasanya terjadi karena manajemen cairan dalam kondisi kebocoran kapiler sistemik. Pembentukan edema dalam kompartemen anatomi yang tertutup dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakompartemen dan kerusakan jaringan selanjutnya seperti yang terlihat, misalnya, pada sindrom kompartemen pascaiskemik. Peningkatan tekanan jaringan intramuskular yang disebabkan oleh pembengkakan otot di ruang fasia tertutup dapat berkontribusi terhadap kerusakan otot rangka pada sepsis.⁵² Edema organ juga dapat terjadi pada pasien lanjut usia yang telah sakit selama beberapa waktu dengan penurunan asupan oral dan/atau mual dan muntah. Pemberian cairan terbatas biasanya akan memperbaiki hipotensi dan takikardia pasien. Namun, cairan saja tidak akan membalikkan ketidakstabilan hemodinamik pada pasien dengan sepsis yang lebih parah. Pemberian cairan secara agresif kemungkinan akan memperburuk syok vasodilatasi dan disfungsi miokard serta meningkatkan cedera mikrosirkulasi dengan peningkatan edema organ dan disfungsi organ.²⁵

Hasil analisis bioimpedans berupa rasio ECW/TBW sering digunakan sebagai parameter distribusi air tubuh dan edema serta berkorelasi dengan prognosis pasien dengan sepsis.⁵³ Dibandingkan dengan populasi sehat, TBW, termasuk ECW dan ICW, meningkat secara signifikan pada pasien dengan infeksi non-septik, sedangkan TBW tidak menurun pada pasien dengan sepsis. Sebaliknya, ECW/TBW, yang menunjukkan edema ekstraseluler dan dehidrasi intraseluler, secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan sepsis, sedangkan tidak ada perbedaan yang diidentifikasi antara kelompok infeksi non-septik dan kelompok sehat. Ada peningkatan signifikan pada rasio ECW/TBW namun tidak ada peningkatan signifikan pada rasio TBW/BB pada kelompok sepsis, dapat dijelaskan bahwa respon inflamasi sistemik dengan stres oksidatif dan produksi spesies oksigen reaktif berhubungan dengan kerusakan pada sistem kekebalan tubuh membran sel dan hilangnya integritas dinding sel yang mengakibatkan kebocoran kapiler dan edema interstisial. Selain itu, pasien dengan sepsis rentan terhadap distribusi cairan dari ruang intravaskular ke ruang ekstraseluler, yang tidak berespon terhadap kondisi normal.²¹

2.7 Keseimbangan kumulatif cairan

Keseimbangan cairan dapat diukur berdasarkan masukan cairan intravena (termasuk infus obat), oral dan nasogastrik yang dicatat secara terpisah digabungkan untuk total masukan harian dan kemudian total keluaran cairan dihitung dari urin, dialisis, saluran pembuangan, muntahan dan volume tinja.⁵⁴ Kyosebekirov *et al.* menilai kegunaan analisis bioimpedans dalam evaluasi status cairan pada pasien dengan sepsis dan syok septik yang dirawat di ruang perawatan intensif. Keseimbangan cairan kumulatif dihitung setiap 24 jam dengan hasil bahwa keseimbangan cairan kumulatif meningkat secara bertahap selama 72 jam pertama dan terdapat korelasi positif yang signifikan secara statistik antara peningkatan keseimbangan cairan kumulatif dan peningkatan total air tubuh, air ekstraseluler, dan overhidrasi. Peningkatan rasio ECW/TBW berhubungan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi. Dengan menggunakan analisis bioimpedans selama resusitasi awal, dapat memantau tingkat kelebihan cairan ekstraseluler yang terjadi selama resusitasi volume besar dengan larutan kristaloid seimbang.²³

Pada penelitian Balik *et al.*, hampir 50% TBW terakumulasi di ruang ekstraseluler sebagai akibat dari perubahan permeabilitas kapiler. Peningkatan rasio ECW terhadap TBW sering terjadi, tidak hanya karena perluasan ECW tetapi juga akibat katabolisme dan hilangnya protein tubuh disertai dengan hilangnya air intraseluler. Di sisi lain, peningkatan TBW paralel dengan peningkatan ECW khususnya pada tahap awal sepsis. Perubahan ECW dan TBW berkorelasi baik dengan keseimbangan cairan selama 24 jam antara dua pengukuran bioimpedans pada semua pasien. Bioimpedans dengan demikian merupakan

ukuran perubahan yang dapat diandalkan dalam kompartemen cairan tubuh.⁵⁵ Pada penelitian Kharadi *et al.* menyatakan bahwa keseluruhan lama rawat inap di rumah sakit dan di ruang perawatan intensif secara signifikan berhubungan dengan keseimbangan cairan yang lebih besar. Kematian tertinggi pada 28 hari dan 90 hari terlihat pada pasien dengan keseimbangan cairan positif terbesar. Meskipun keseimbangan cairan positif sering kali berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk, resusitasi cairan yang lebih tinggi pada fase awal penyakit, yaitu beberapa hari pertama masuk ruang perawatan intensif berhubungan dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi dan mengurangi risiko masuk kembali ke ruang perawatan intensif setelahnya. Keseimbangan cairan positif pada hari pertama masuk ruang perawatan intensif berkorelasi dengan penurunan angka mortalitas. Keseimbangan cairan positif pada hari berikutnya, dan bukan pada beberapa jam pertama setelah masuk ruang perawatan intensif berhubungan dengan angka mortalitas di rumah sakit yang lebih tinggi. Dengan demikian, keseimbangan cairan positif dalam beberapa jam pertama masuk ruang perawatan intensif berhubungan dengan hasil positif. Hal ini berarti bahwa pemberian cairan yang cukup pada fase awal pemberian ruang perawatan intensif diikuti dengan pemberian cairan konservatif kemudian dapat memberikan hasil yang lebih baik pada pasien.²²

Pada pasien dengan syok septik dilaporkan bahwa keseimbangan cairan harian pada pasien yang meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien yang hidup selama perawatan di ruang perawatan intensif.⁵⁴ Pada penelitian Gusriadi *et al.* melaporkan bahwa terdapat hubungan keseimbangan cairan kumulatif dengan mortalitas pada pasien sepsis dan/atau syok septik yang dirawat di ruang perawatan intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Keseimbangan cairan kumulatif positif akan menyebabkan angka kematian atau risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan keseimbangan cairan kumulatif negatif.⁵⁶

Keseimbangan cairan yang tinggi mempercepat gangguan multi organ yang dapat dijelaskan dengan mekanisme berikut. Pertama, kardiotoxicitas dan kerusakan glikokaliks yang disebabkan oleh kelebihan cairan telah dikonfirmasi pada model hewan. Asupan dalam jumlah besar merupakan penyebab cedera miokard karena edema miokard dan stres oksidatif. Kolaps kardiovaskular menyebabkan syok refrakter, yang berkontribusi paling besar terhadap angka kematian yang berlebihan. Kedua, pada pasien dengan keseimbangan cairan tinggi, peningkatan tekanan atrium dan vena dapat memfasilitasi perpindahan cairan ke ruang interstisial dan memperburuk edema jaringan, yang mengakibatkan distorsi jaringan dan gangguan mikrosirkulasi, sehingga menyebabkan gangguan metabolisme sel. Ketiga, peningkatan tekanan vena dapat meminimalkan perfusi ginjal, yang berbahaya bagi fungsi ginjal. Keempat, asupan cairan yang agresif

terbukti menyebabkan hipertensi intra-abdomen, yang berhubungan erat dengan disfungsi pernapasan, penurunan perfusi hati, malabsorpsi dan obstruksi usus, dan bahkan mortalitas.⁵⁷