

FAKUMI MEDICAL JOURNAL

ARTIKEL RISET

URL artikel: <https://fmj.fk.umi.ac.id/index.php/fmj>

Manajemen Terapi Cairan pada Sepsis

^KEdward Pandu Wiriansya¹, Devi Grania Amalia², SettingsAndi Husni Tanra³, Julia⁴

¹Departemen Pulmonologi & Kedokteran respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

²Departemen Pulmonologi & Kedokteran respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

^{3,4}Departemen Anestesiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Email Penulis Korespondensi (^K): edwardpandu.wiriansya@umi.ac.id

edwardpandu.wiriansya@umi.ac.id¹, graniadevi2@gmail.com²,

ahusniesa.darussalam@umi.ac.id³, julia.hasir@umi.ac.id⁴

(081919888003)

ABSTRAK

Sepsis adalah sindrom penyakit yang disebabkan oleh infeksi dan merupakan penyakit yang berdampak tinggi pada morbiditas dan mortalitas. Pemberian cairan intravena merupakan terapi mendasar dalam perawatan kritis, namun pertanyaan kunci masih belum terjawab mengenai komposisi dan dosis cairan yang optimal. Ulasan ini mengevaluasi bukti terbaru mengenai efek resusitasi cairan pada patofisiologi, fungsi organ, dan hasil klinis untuk pasien sakit kritis.

Kata kunci: Manajemen *Sepsis*; Syok *Sepsis*; Resusitasi Cairan

ABSTRACT

Sepsis is a disease syndrome caused by infection and is a disease that has a high impact on morbidity and mortality. Intravenous fluid administration is a fundamental therapy in critical care, yet key questions remain unanswered regarding optimal fluid composition and dose. This review evaluates recent evidence regarding the effects of fluid resuscitation on pathophysiology, organ function, and clinical outcomes for critically ill patients.

Keyword: Management of sepsis, Septic Shock, Resuscitation

PUBLISHED BY:

Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia

Address:

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

fmj@umi.ac.id

Phone:

+6282396131343 / +62 85242150099

Article history:

Received 05 Juni 2022

Received in revised form 10 Juni 2022

Accepted 23 Juni 2022

Available online 01 Juli 2022

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



PENDAHULUAN

Istilah sepsis berasal dari Bahasa Yunani “sepo” yang artinya membusuk dan pertama kali dituliskan dalam suatu puisi yang dibuat oleh Homer (abad 18 SM). Kemudian pada tahun 1914 Hugo Schottmuller secara formal mendefinisikan “*septicaemia*” sebagai penyakit yang disebabkan oleh invasi mikroba ke dalam aliran darah. Tahun 1991, *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) mengeluarkan suatu konsensus mengenai *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), sepsis, dan *sepsis* berat. Sindrom ini merupakan suatu kelanjutan dari inflamasi yang memburuk dimulai dari SIRS menjadi *sepsis*, *sepsis* berat dan septik syok. (1)

Berdasarkan data yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017, terdapat 31 juta kasus *sepsis* dan 24 juta kasus syok *sepsis* diseluruh dunia, dengan angka kematian mencapai 6 juta kasus. Tahun 2008 lebih dari 1.1 juta kasus dirawat dengan *sepsis* di Amerika Serikat. Angka ini meningkat sebanyak 70% kasus dari jumlah kasus pada tahun 2000, dengan presentase angka kematian berkisar antara 14.7% sampai 29.9% dari seluruh kasus. Beban biaya yang dikeluarkan hampir mencakup 24 juta dollar untuk penanganan kasus *sepsis* pada tahun 2013. (2)

Indonesia termasuk negara dengan angka kematian mencapai 44.5% pada tahun 2009 dari keseluruhan kasus dan *sepsis* berat mencakup 10.9% dari diagnosis perawatan intensif. Data yang ada di RSCM, menunjukkan jumlah pasien yang dirawat dengan diagnosis sepsis sebesar 10.3% dari keseluruhan pasien yang dirawat di ruang penyakit dalam. *Sepsis* merupakan penyebab kematian tertinggi selama 3 tahun, dari 2009 sampai 2011. Angka ini meningkat dari 49% di tahun 2009 dan 55% pada tahun 2011. (3)

METODE

Pada penelitian ini menggunakan metode kualitatif dengan menggali beberapa informasi untuk mendapatkan hasil dari perkembangan teori yang ingin dikaji.

Defenisi *Sepsis*

Sepsis adalah adanya respon sistemik terhadap infeksi di dalam tubuh yang dapat berkembang menjadi *sepsis* berat dan syok septik. *Sepsis* berat dan syok septik adalah masalah kesehatan utama dan menyebabkan kematian terhadap jutaan orang setiap tahunnya. *Sepsis* Berat adalah *sepsis* disertai dengan kondisi disfungsi organ, yang disebabkan karena inflamasi sistemik dan respon prokoagulan terhadap infeksi. Syok Septik didefinisikan sebagai kondisi *sepsis* dengan hipotensi refrakter (tekanan darah sistolik <90 mmHg, *mean arterial pressure* <65 mmHg, atau penurunan >40 mmHg dari ambang dasar tekanan darah sistolik yang tidak responsif setelah diberikan cairan kristaloid sebesar 20 sampai 40 mL/kg). (4)

Sejak tahun 1992 diperkenalkan istilah SIRS yang apabila disebabkan oleh infeksi maka disebut sebagai *sepsis*, akan tetapi penggunaan SIRS untuk diagnosis sepsis ternyata tidak memberikan nilai tambah, khususnya untuk mendeteksi gangguan fungsi. Hal ini menjadi kelemahan *sepsis* dengan menggunakan SIRS sebagai kriteria untuk menegakkan diagnosis. Banyak kasus di ruang rawat intensif

dengan demam tinggi, leukositosis, detak jantung meningkat dan frekuensi pernapasan yang cepat, bukan disebabkan proses infeksi atau kriteria menggunakan SIRS tidak spesifik. (5)

Tabel 1. Definisi dan Kriteria Sepsis tahun 1992 sampai 2016

Definisi Kriteria	Sepsis 1 (1992)	Sepsis 2 (2011)	Sepsis 3 (2016)
	<p>Definisi</p> <p>Sindroma respons inflamasi sistemik (SIRS) yang disebabkan oleh karena infeksi</p> <p>Kriteria SIRS bila ditemukan 2 gejala atau lebih tanda sebagai berikut :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suhu >38C atau <36C 2. Nadi >90 kali/menit 3. Pernapasan >20 kali/menit atau PaCO₂ <32mmHg 4. Leukosit >12.000/MM³ atau <4000/MM³ atau ditemukan sel leukosit muda >10% 	<p>Definisi</p> <p>Tidak berubah</p> <p>Kriteria</p> <p>Sepsis adalah penyakit dengan dugaan infeksi atau terbukti infeksi disertai gejala sebagai berikut :</p> <p><u>Kriteria umum</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suhu >38C atau 36C 2. Nadi >90 kali/menit 3. Pernapasan > 20 kali/ menit 4. Gangguan status mental akut 5. Edema atau keseimbangan cairan tubuh positif <p><u>Kriteria Inflamasi</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leukosit >12.000/mm³ atau <4000mm³ atau ditemukan sel leukosit muda >10% 2. Kadar protein C reaktif meningkat >2 kali nilai normal 3. Kadar prokalsitonin meningkat >2 kali normal <p><u>Kriteria hemodinamik</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tekanan darah sistolik (TDS) <90mmHg, tekanan arteri rerata (MAP) <70mmHg atau TDS turun >40mmHg 2. Saturasi darah vena campuran <70% 3. Indeks kardiak >3.5L/menit/m² <p><u>Kriteria gangguan fungsi organ</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PaO₂/FiO₂ <300 2. Produksi urin <0.5ml/kgBB 3. Kadar kreatinin meningkat >0.5mg/dl 4. Gangguan pembekuan darah 5. Ileus 6. Trombositopenia 7. Ikterus <p><u>Kriteria perfusi jaringan</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kadar laktat >3mmol/L 2. Pengisian kapiler melambat 	<p>Definisi</p> <p>Gangguan fungsi organ akibat respon tubuh terhadap infeksi yang mengancam jiwa</p> <p>Kriteria</p> <p>Perubahan skor <i>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</i> ≥ 2 dari nilai awal karena infeksi</p> <p>Bukan perawatan intensif</p> <p>Nilai <i>Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSofa)</i> ≥ 2</p>
Sepsis			
Sepsis Berat	<p>Definisi</p> <p>Sepsis yang disertai salah satu gejala: gangguan</p>	<p>Definisi</p> <p>Tidak berubah</p>	<p>Definisi</p> <p>Istilah sepsis berat dihilangkan</p>

	fungsi organ, hipoperfusi, hipotensi, asidosis laktat, oliguria atau gangguan status mental akut		
	Definisi Sepsis disertai hipotensi walaupun telah dilakukan terapi cairan adekuat. Sepsis dengan diterapi obat inotropik atau vasopresor	Definisi Tidak berubah	Definisi Sepsis disertai gangguan selular dan metabolik yang mengancam jiwa
Syok Septik			Kriteria 1. Sepsis dengan hipotensi 2. Kadar serum laktat >2mmo/L yang menetap walaupun telah diberikan terapi cairan sehingga dibutuhkan pemberian vasopresor untuk mempertahankan MAP >65mmHg

Dikutip dari (6)

Patofisiologi Sepsis

Ketika patogen masuk kedalam tubuh, respon tubuh terhadap patogen melibatkan berbagai komponen sistem imun dan sitokin, baik yang bersifat proinflamasi maupun antiinflamasi. Termasuk sitokin proinflamasi adalah Tumor *necrosis factor* (TNF), *Interleukin-1* (IL-1), dan *Interferon-γ* (IFN-γ) yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Termasuk sitokin anti inflamasi adalah IL- 1 reseptor antagonis (IL-1ra), IL-4, dan IL-10 yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi atau represi terhadap respon yang berlebihan. Sedangkan IL-6 dapat bersifat sebagai sitokin pro- dan anti-inflamasi sekaligus. (7)

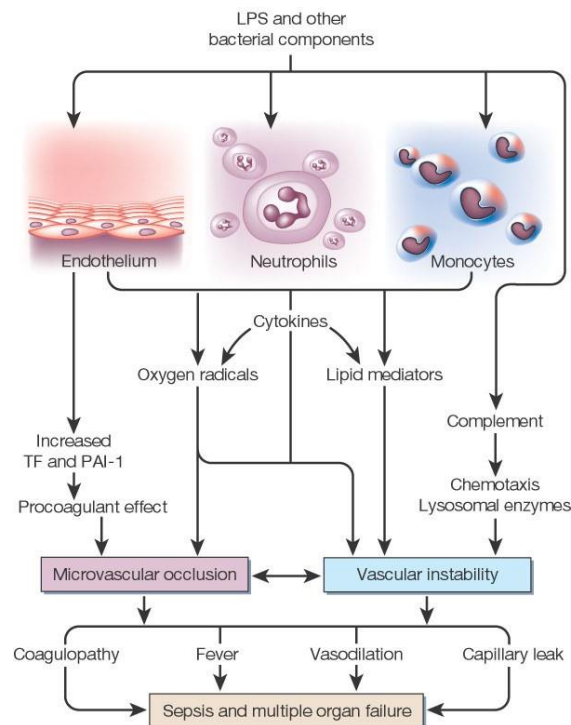
Penyebab *sepsis* paling banyak berasal dari stimulasi toksin, baik dari endotoksin gram (-) maupun eksotoksin gram (+). Komponen *endotoksin* utama yaitu *lipopolisakarida* (LPS) atau *endotoksin glikoprotein* kompleks dapat secara langsung mengaktifkan sistem imun seluler dan humoral, bersama dengan antibodi dalam serum darah penderita membentuk lipopolisakarida antibodi (LPSab). LPSab yang berada dalam darah penderita dengan perantaraan reseptor CD14+ akan bereaksi dengan makrofag yang kemudian mengekspresikan imunomodulator. (9)

Pada *sepsis* akibat kuman gram (+), *eksotoksin* berperan sebagai superantigen setelah difagosit oleh monosit atau makrofag yang berperan sebagai *antigen processing cell* dan kemudian ditampilkan sebagai *antigen presenting cell* (APC). *Antigen* ini membawa muatan *polipeptida* spesifik yang berasal dari *major histocompatibility complex* (MHC), kemudian berikatan dengan CD4+ (limfosit Th1 dan Th2) dengan perantaraan *T cell receptor* (TCR). (9)

Sebagai usaha tubuh untuk bereaksi terhadap sepsis maka limfosit T akan mengeluarkan substansi dari Th1 yang berfungsi sebagai imunomodulator yaitu: IFN-γ, IL-2, dan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF). Limfosit Th2 akan mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10. IFN-γ

merangsang makrofag mengeluarkan IL-1 β dan TNF- α . Pada sepsis IL-2 dan TNF- α dapat merusak endotel pembuluh darah. IL-1 β juga berperan dalam pembentukan prostaglandin E2 (PG-E)₂ dan merangsang ekspresi *intercellular adhesionmolecule-1* (ICAM-1). ICAM-1 berperan pada proses *adhesi neutrofil* dengan *endotel*. (8)

Neutrofil yang *beradhesi* dengan *endotel* akan mengeluarkan *lisosim* yang menyebabkan dinding *endotel* *lisis*. *Neutrofil* juga membawa superoksi dan radikal bebas yang akan mempengaruhi oksigenasi mitokondria. Akibat proses tersebut terjadi kerusakan *endotel* pembuluh darah. Kerusakan *endotel* akan menyebabkan gangguan vaskuler sehingga terjadi kerusakan organ. (8)



Dikutip dari kepustakaan (9)

Kriteria Sepsis

Salah satu penyebab kematian disebabkan karena terlambatnya penanganan awal *sepsis* terutama saat masih di Unit Gawat Darurat. Keterlambatan ini sering disebabkan menunggu hasil laboratorium atau pemeriksaan penunjang lain. *Skrining* awal dan cepat dapat dilakukan di setiap unit gawat darurat. Kriteria baru *sepsis* menggunakan SOFA. SOFA melakukan evaluasi terhadap fungsi fisiologis, respirasi, koagulasi, hepatic, sistem saraf pusat, dan ginjal. Makin tinggi skor SOFA akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas sepsis. Kriteria simpel menggunakan qSOFA. qSOFA dinyatakan positif apabila terdapat 2 dari 3 kriteria. Skoring tersebut cepat dan sederhana serta tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium. (9)

Syok septik dapat diidentifikasi dengan adanya klinis sepsis dengan hipotensi menetap. Kondisi hipotensi membutuhkan tambahan vasopresor untuk mempertahankan kadar MAP >65 mmHg dan laktat serum >2 mmol/L walaupun telah dilakukan resusitasi. Kriteria SOFA muncul setelah pembaharuan definisi dan kriteria sepsis bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas sepsis. (10)

Tabel 2. *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*

No	Sistem Organ	SOFA Skor				
		0	1	2	3	4
1	PO2/FiO2 mmHg (KPA)	≥400	<400	<300	<200 dengan bantuan respirasi	<100 dengan bantuan respirasi
2	Koagulasi Platelet 10 ³ /mm ⁵	≥150	<150	<100	<50	<20
3	Hepar, bilirubin mg/dl (mol/L)	<1.2	<1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12.0
4	Kardiovaskuler	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin <5ug/kg/menit atau dobutamin (dosis berapapun)	Dopamin 5.1-15 ug/kg/menit atau norepineprine ≤ 0.1 ug/kg/menit	Dopamin >15 atau epinefrin >0.1 ug/kg/menit
5	Sistem Saraf Pusat, <i>Glasgow Coma Scale (GCS)</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
6	Renal, kreatinin (mg/dl) (umol/L), <i>urine output</i> ml/hari	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200

Dikutip dari kepustakaan (11)

Tabel 3. Skor Quick SOFA (qSOFA)

Kriteria qSOFA	1. Laju pernapasan >22 kali / menit 2. Perubahan status mental / kesadaran 3. Tekanan darah sistolik <100mmHg
----------------	---

Dikutip dari kepustakaan (11)

Manajemen Awal Sepsis

Terdapat perubahan bermakna pada *Surviving Sepsis Campaign* 2018 dari rangkaian 3 jam, 6 jam menjadi rangkaian 1 jam awal. Tujuan perubahan ini adalah diharapkan terdapat perubahan manajemen resusitasi awal, terutama mencakup penanganan hipotensi pada syok *sepsis*. Rangkaian 1 jam awal mencakup sebagai berikut :12

1. Mengukur kadar laktat
2. Melakukan kultur darah sebelum diberikan antibiotic
3. Pemberian cepat 30mL/kg kristaloid untuk hipotensi atau laktat lebih dari 4 mmol/L
4. Memberikan vasopresor jika hipotensi selama atau sesudah pemberian cairan resusitasi untuk menjaga MAP lebih dari 65mmHg.

Seluruh elemen dari rangkaian 1 jam awal sedapat mungkin terselesaikan dalam waktu 1 jam. *Surviving sepsis campaign* menganjurkan untuk bertindak sesegera dan secepat mungkin saat *sepsis* dan syok septik telah diketahui, meminimalkan waktu untuk memulai tatalaksana dikarenakan *sepsis* dan

syok septik termasuk kegawatdaruratan medis, monitor ketat untuk setiap respon dari intervensi, mengkomunikasikan status pasien *sepsis* dengan tim klinisi terkait. (12)

Pengukuran laktat darah

Peningkatan serum laktat bukanlah pengukuran langsung untuk mengetahui kadar perfusi jaringan, tetapi peningkatan ini dapat memperlihatkan hipoksia jaringan, peningkatan glikolisis aerobik yang disebabkan oleh peningkatan stimulasi beta adrenergik atau pada beberapa kasus lain. Uji coba terkontrol secara acak telah menunjukkan penurunan yang signifikan pada mortalitas dengan resusitasi yang dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan laktat darah. Jika hasil pemeriksaan laktat awal meningkat (> 2 mmol / L) harus diukur kembali dalam 2-4 jam awal untuk dilakukan segera tindakan resusitasi. (13)

Kultur Darah

Pengambilan kultur darah harus dilakukan segera. Hal tersebut berguna untuk meningkatkan optimalisasi pemberian antibiotik dan identifikasi patogen. Sterilisasi biakan dapat terjadi dalam beberapa menit setelah pemberian dosis pertama antibiotik yang sesuai dengan patogen. Kultur darah yang tepat sebaiknya dalam 2 set preparat terutama untuk kuman aerobik dan anaerobik. Administrasi terapi antibiotik seharusnya tidak boleh ditunda untuk mendapatkan kultur darah. Pengujian kultur dapat menyingkirkan penyebab sepsis, apabila infeksi patogen tidak ditemukan maka pemberian antibiotik dapat dihentikan. (12)

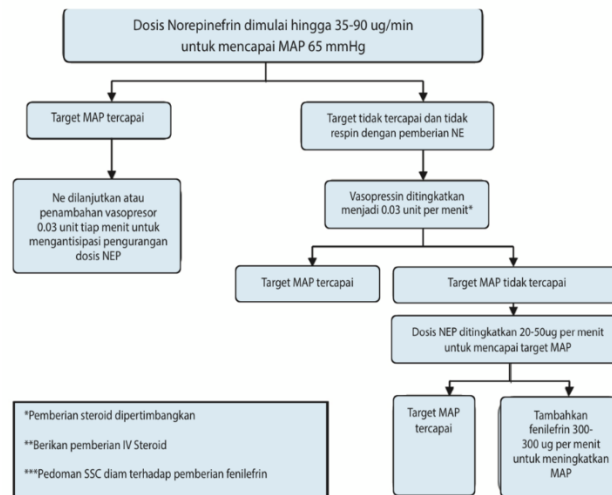
Antibiotik Spektrum Luas

Terapi antibiotik spektrum luas sangat direkomendasikan dengan satu atau lebih antibiotik intravena untuk mencakup semua kemungkinan patogen harus segera dimulai untuk pasien dengan *sepsis* atau syok septik pada manajemen awal. Terapi Antibiotik empiris harus dipersempit begitu identifikasi patogen dan sensitivitas ditetapkan atau dapat dihentikan jika pasien tidak memiliki infeksi. Hubungan antara pemberian antibiotik diawal untuk dugaan infeksi dan penggunaan tepat guna antibiotik tetap merupakan aspek penting dari manajemen sepsis yang baik. Pemilihan antibiotik disesuaikan dengan bakteri empirik yang ada. (12)

Pemberian Vasopresor

Salah satu kunci utama dari resusitasi adalah memberikan tekanan perfusi yang adekuat ke organ vital dan hal ini tidak boleh ditunda. Jika tekanan darah tidak kembali setelah dilakukan resusitasi cairan awal, maka vasopresor harus segera diberikan dalam 1 jam pertama untuk mencapai $MAP \geq 65$ mmHg. *Norepineprine* direkomendasikan sebagai vasopresor lini pertama. Penambahan vasopresin (sampai 0.03 U/menit) atau *epinefrin* untuk mencapai target MAP dapat dilakukan. Dopamin sebagai vasopresor alternatif *norepineprine* hanya direkomendasikan untuk pasien tertentu, misalnya pada pasien berisiko rendah takiaritmia dan bradikardi relatif. Penggunaan dopamin dosis rendah untuk proteksi ginjal sudah tidak direkomendasikan lagi. Dobutapin disarankan diberikan pada hipoperfusi menetap meskipun sudah diberi cairan adekuat dan vasopresor. Steroid dapat digunakan apabila dengan *norepineprine*

target MAP belum tercapai. (12) sudah diberi cairan adekuat dan vasopresor. *Steroid* dapat digunakan apabila dengan *norepineprine* target MAP belum tercapai. (12)



Dikutip dari kepustakaan (14)

Cairan Intravena

- Kristaloid sebagai cairan pilihan untuk resusitasi awal dan penggantian volume intravaskular pada pasien dengan *sepsis* dan syok septik, dengan volume 30ml/kg dalam 3 jam pertama. (12)
- Albumin sebagai tambahan kristaloid untuk resusitasi awal dan selanjutnya penggantian volume intravaskular pada pasien dengan *sepsis* dan syok septik saat pasien membutuhkan sejumlah besar kristaloid. (12)

HASIL & PEMBAHASAN

Indikator Keberhasilan Resusitasi Awal

1. Evaluasi MAP

MAP merupakan titik utama untuk perfusi jaringan atau organ terutama otak dan ginjal. Batas rekomendasinya adalah 65mmHg. Penetapan target MAP yang lebih tinggi, 85mmHg dibandingkan 65mmHg, meningkatkan risiko aritmia. Target MAP lebih tinggi mungkin perlu dipertimbangkan pada riwayat hipertensi kronis. (18)

2. Laktat Darah

Laktat sebagai penanda perfusi jaringan dianggap lebih objektif dibandingkan pemeriksaan fisik atau produksi urin. Keberhasilan resusitasi pasien sepsis dapat dinilai dengan memantau penurunan kadar laktat, terutama jika awalnya mengalami peningkatan kadar laktat. (12)

3. Tekanan Vena Sentral (CVP) dan saturasi vena sentral (SvO2)

Tekanan CVP normal adalah 8-12 mmHg. CVP sebagai parameter panduan tunggal resusitasi cairan tidak direkomendasikan lagi. Jika CVP dalam kisaran normal (8-12 mmHg), kemampuan CVP untuk menilai responsivitas cairan (setelah pemberian cairan atau fluid

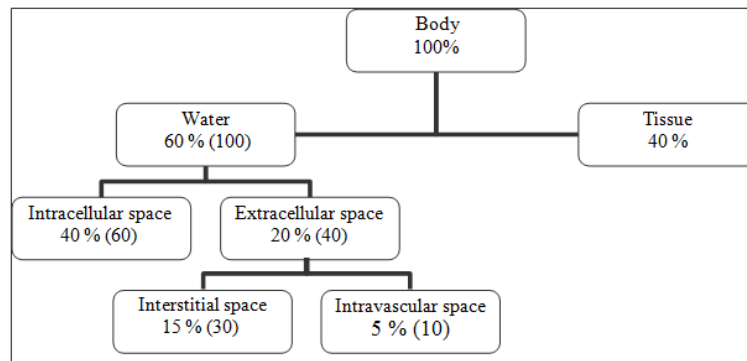
challenge) terbukti tidak akurat. Penggunaan target CVP secara absolut seharusnya dihindari, karena cenderung mengakibatkan resusitasi cairan berlebihan.¹²

4. Perbedaan Kadar Karbondioksida Arteri dan Vena (Pv-a CO₂)

Peningkatan produksi CO₂ merupakan salah satu gambaran metabolisme anaerob. Jika peningkatan kadar laktat disertai peningkatan Pv-CO₂ atau peningkatan rasio Pv-aCO₂ terhadap Ca-vO₂, kemungkinan besar penyebabnya adalah hipoperfusi.¹²

I. Komposisi dan Distribusi Cairan Tubuh

Komponen terbesar tunggal dari tubuh adalah air. Air merupakan pelarut bagi semua yang terlarut. Air tubuh total atau total body water (TBW) adalah persentase dari berat air dibagi dengan berat badan total, yang bervariasi berdasarkan kelamin, umur, dan kandungan lemak yang ada di dalam tubuh. Air membuat sampai sekitar 60% pada laki laki dewasa. Sedangkan untuk wanita dewasa terkandung 50% dari total berat badan. (23)



Gambar 1. Cairan tubuh dibagi dalam 2 komponen yaitu cairan intraseluler dan cairan ekstraseluler (23)

Cairan tubuh terdistribusi antara dua kompartemen cairan utama yang dipisahkan oleh membran sel, yaitu cairan intraseluler dan cairan ekstraseluler. Cairan ekstraseluler dibagi menjadi intravaskular dan kompartemen interstitial. Cairan antarsel khusus disebut cairan transeluler, seperti cairan serebrospinal, cairan persendian, cairan peritoneum, dan lain-lainnya. Cairan tersebut termasuk ke dalam jenis khusus cairan ekstraseluler. Dalam beberapa kasus, komposisinya dapat berbeda dari plasma atau cairan interstitial. (23)

a. Cairan intraseluler

Cairan intraseluler merupakan cairan yang terkandung di dalam sel. Cairan intraseluler berjumlah sekitar 40% dari berat badan. Pada cairan intraseluler memiliki ion kalium dan fosfat dalam jumlah besar, ion magnesium dan sulfat dalam jumlah sedang, ion klorida dan natrium dalam jumlah kecil, dan hampir tidak ada ion kalsium. Sel juga memiliki protein dalam jumlah besar, hampir lebih dari empat kali lipat di dalam plasma. (24)

b. Cairan ekstraseluler

Jumlah relatif cairan ekstraseluler menurun seiring dengan bertambahnya usia, yaitu sampai sepertiga dari volume total pada dewasa.

Cairan ekstraselular terbagi menjadi cairan interstitial dan cairan intravaskular. Cairan interstitial adalah cairan yang mengelilingi sel dan termasuk cairan yang terkandung diantara rongga tubuh seperti serebrospinal, perikardial, pleura, sendi sinovial, intraokular dan sekresi saluran pencernaan. Sementara, cairan intravaskular merupakan cairan yang terkandung dalam pembuluh darah, dalam hal ini plasma darah. (25)

Cairan ekstraseluler terutama kation dan anion. Kation tersebut meliputi: natrium ($\text{Na}^+ = 136-145 \text{ mEq/L}$), kalium ($\text{K}^+ = 3,5-5,5 \text{ mEq/L}$) dan kalsium ($\text{Ca}^{2+} = 8,4-10,5 \text{ mEq/L}$). Anion meliputi: klorida (mEq/L) dan hidrogen karbonat ($\text{HCO}_3^- - 22-26 \text{ mM}$). Ion-ion ini penting untuk transportasi air ke seluruh tubuh.²⁶

Plasma sebagian besar adalah air (93% volume) dan mengandung protein terlarut (protein utama adalah fibrinogen, globulin, dan albumin), glukosa, faktor pembekuan, ion mineral (Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , HCO_3^- Cl^- dll.), hormon dan karbon dioksida (plasma menjadi media utama untuk transportasi produk ekskresi). Zat terlarut ini terlibat dalam banyak proses fisiologis yang bervariasi, seperti pertukaran gas, fungsi sistem kekebalan, dan distribusi obat ke seluruh tubuh.²⁶

II. Jenis Cairan dan Indikasi

Secara garis besar, cairan intravena dibagi menjadi dua, yaitu cairan kristaloid dan koloid.

a. Cairan Kristaloid

Kristaloid berisi elektrolit (contoh kalium, natrium, kalsium, klorida). Kristaloid tidak mengandung partikel onkotik dan karena itu tidak terbatas dalam ruang intravascular dengan waktu paruh kristaloid di intravascular adalah 20-30 menit. Beberapa peneliti merekomendasikan untuk setiap 1 liter darah, diberikan 3 liter kristaloid isotonik. Kristaloid murah, mudah dibuat, dan tidak menimbulkan reaksi imun. Larutan kristaloid adalah larutan primer yang digunakan untuk terapi intravena prehospital. Tonisitas kristaloid menggambarkan konsentrasi elektrolit yang dilarutkan dalam air, dibandingkan dengan yang dari plasma tubuh. Ada 3 jenis tonisitas kristaloid, diantaranya³:

- Isotonis.

Ketika kristaloid berisi sama dengan jumlah elektrolit plasma, ia memiliki konsentrasi yang sama dan disebut sebagai “isotonik” (iso, sama; tonik, konsentrasi). Ketika memberikan kristaloid isotonis, tidak terjadi perpindahan yang signifikan antara cairan di dalam intravascular dan sel. Dengan demikian, hampir tidak ada atau minimal osmosis. Keuntungan dari cairan kristaloid adalah murah, mudah didapat, mudah penyimpanannya, bebas reaksi, dapat segera dipakai untuk mengatasi defisit volume sirkulasi, menurunkan viskositas darah, dan dapat digunakan sebagai fluid challenge test. Efek samping yang perlu diperhatikan adalah terjadinya edema perifer dan edema paru pada jumlah pemberian yang besar Contoh larutan kristaloid isotonis: Ringer Laktat, Normal Saline ($\text{NaCl} 0.9\%$), dan Dextrose 5% in $1/4 \text{ NS}$. (2,3)

- Hipertonis

Jika kristaloid berisi lebih elektrolit dari plasma tubuh, itu lebih terkonsentrasi dan disebut sebagai “hipertonik” (hiper, tinggi, tonik, konsentrasi). Administrasi dari kristaloid hipertonik menyebabkan cairan tersebut akan menarik cairan dari sel ke ruang intravascular. Efek larutan garam hipertonik lain adalah meningkatkan curah jantung bukan hanya karena perbaikan preload, tetapi peningkatan curah jantung tersebut mungkin sekunder karena efek inotropik positif pada miokard dan penurunan afterload sekunder akibat efek vasodilatasi kapiler viseral. Kedua keadaan ini dapat memperbaiki aliran darah ke organ-organ vital. Efek samping dari pemberian larutan garam hipertonik adalah hipernatremia dan hiperkloremia. Contoh larutan kristaloid hipertonis: Dextrose 5% dalam 1/2 Normal Saline, Dextrose 5% dalam Normal Saline, Saline 3%, Saline 5%, dan Dextrose 5% dalam RL. (2,3,5)

- Hipotonis

Ketika kristaloid mengandung elektrolit lebih sedikit dari plasma dan kurang terkonsentrasi, disebut sebagai “hipotonik” (hipo, rendah; tonik, konsentrasi). Ketika cairan hipotonis diberikan, cairan dengan cepat akan berpindah dari intravascular ke sel. Contoh larutan kristaloid hipotonis: Dextrose 5% dalam air, 1/2 Normal Saline.

b. Cairan Koloid

Cairan koloid mengandung zat-zat yang mempunyai berat molekul tinggi dengan aktivitas osmotik yang menyebabkan cairan ini cenderung bertahan agak lama dalam ruang intravaskuler. Koloid digunakan untuk resusitasi cairan pada pasien dengan defisit cairan berat seperti pada syok hipovolemik/hermorhagik sebelum diberikan transfusi darah, pada penderita dengan hipoalbuminemia berat dan kehilangan protein jumlah besar (misalnya pada luka bakar). Berdasarkan jenis pembuatannya, larutan koloid terdiri dari: (23)

1. Koloid Alami yaitu fraksi protein plasma 5% dan albumin manusia (5% dan 25%).

Dibuat dengan cara memanaskan plasma 60°C selama 10 jam untuk membunuh virus hepatitis dan virus lainnya. Fraksi protein plasma selain mengandung albumin (83%) juga mengandung alfa globulin dan beta globulin. Selain albumin, aktivator Prekallikrein (Hageman’s factor fragments) terdapat dalam fraksi protein plasma dan sering menimbulkan hipotensi dan kolaps kardiovaskuler. (23)

2. Koloid Sintetik

- Dextran

Koloid ini berasal dari molekul polimer glukosa dengan jumlah yang besar. Dextran diproduksi untuk mengganti cairan karena peningkatan berat molekulnya, sehingga memiliki durasi tindakan yang lebih lama di dalam ruang intravaskular. Namun, obat ini jarang digunakan karena efek samping terkait yang meliputi gagal

ginjal sekunder akibat pengendapan di dalam tubulus ginjal, gangguan fungsi platelet, koagulopati dan gangguan pada cross-matching darah. (24,25)

- *Hydroxylethyl Starch* (Hetastarch)

Cairan koloid sintetik yang sering digunakan saat ini. Pemberian 500 ml larutan ini pada orang normal akan dikeluarkan 46% lewat urin dalam waktu 2 hari dan sisanya, yaitu starch yang bermolekul besar, sebesar 64% dalam waktu 8 hari. Hetastarch nonantigenik dan jarang dilaporkan adanya reaksi anafilaktoid. Low molecular weight Hydroxylethyl starch (Penta- Starch) mirip Heta starch, mampu mengembangkan volume plasma hingga 1,5 kali volume yang diberikan dan berlangsung selama 12 jam. Karena potensinya sebagai plasma volume expander yang besar dengan toksisitas yang rendah dan tidak mengganggu koagulasi maka pentastarch dipilih sebagai koloid untuk resusitasi cairan jumlah besar. (24,25)

- Gelatin

Merupakan bagian dari koloid sintesis yang terbuat dari gelatin, biasanya berasal dari *collagen bovine* serta dapat memberikan reaksi. Larutan gelatin adalah urea atau modifikasi *succinylated cross-linked* dari kolagen sapi. Berat molekul gelatin relatif rendah, 30,35 kDa, jika dibandingkan dengan koloid lain. Pengangkut berisi NaCl 110 mmol/l. Efek ekspansi plasma segera dari gelatin adalah 80-100% dari volume yang dimasukkan dibawah kondisi hemodilusi normovolemik. Efek ekspansi plasma akan bertahan 1-2 jam. Tidak ada batasan dosis maksimum untuk gelatin. Gelatin dapat memicu reaksi hipersensitivitas, lebih sering daripada larutan HES.

III. Resusitasi Cairan

Larutan intravena dapat dibagi menjadi dua kelas: (i) kristaloid, yang merupakan larutan elektrolit dalam air yang melintasi bebas dari ruang vaskular ke intersisial, dan (ii) koloid, yang mengandung molekul besar yang tidak dapat menembus membran kapiler. Pemberian cairan resusitasi diawal sangat efektif dan penting untuk menstabilkan hipoperfusi jaringan yang disebabkan oleh sepsis dan syok septik. (20)

Sepsis merupakan salah satu kegawatdaruratan di dunia medis, maka cairan harus diberikan sesegera mungkin ketika pasien sudah dicurigai *sepsis* dengan/atau hipotensi dan peningkatan kadar laktat. Rekomendasi pemberian cairan intravena minimal 30ml/kg cairan kristaloid. Meskipun sedikit literatur yang menyajikan data kontrol untuk mendukung minimal pemberian cairan, studi intervensi terbaru menunjukkan pemberian cairan dengan volume tersebut sering dilakukan dalam tahap awal resusitasi dan menunjukkan hasil yang baik. (12)

Jenis cairan larutan kristaloid "isotonik": saline (0,9% natrium klorida) dan balanced crystalloid (Ringer laktat, larutan Hartmann, Plasma-Lyte, Normosol, Isolit). Saline mengandung 154 mmol / L natrium dan klorida - kloridakonsentrasi sekitar 50% lebih besar dari cairan

ekstraseluler manusia. Sebaliknya, ballanced crystalloid mengandung komposisi natrium, kalium, klorida, dan asam basa lebih mirip dengan cairan ekstraseluler. (19)

Pemberian cairan koloid tidak memberikan hasil yang baik dibandingkan dengan pemberian cairan kristaloid dalam subkelompok gabungan sepsis, bersama dengan pengeluaran albumin. Hal ini menjadikan penggunaan kristaloid direkomendasikan untuk diberikan terhadap pasien dengan sepsis atau syok septik. Beberapa bukti menunjukkan bahwa keseimbangan cairan positif berkelanjutan selama perawatan *Intensive Care Unit* (ICU) berbahaya. Pada kondisi tertentu seperti penyakit ginjal kronis, dekompensasi kordis, harus diberikan lebih hati-hati. Pemberian cairan setelah resusitasi tahap awal membutuhkan kewaspadaan dari kemungkinan pasien tetap merespon dengan pemberian cairan diawal. (14)

Beberapa teknik untuk menilai respons cairan:

1. *Passive Leg Raising Test*

Penilaian ini untuk menilai pasien sepsis kategori responder atau non-responder, dengan sensitivitas 97% dan spesifitas 94%. Bila pulse pressure bertambah >10% baseline, dianggap responder. Penilaian ini bertujuan untuk menilai peningkatan cardiac output dengan penambahan volume. (15)

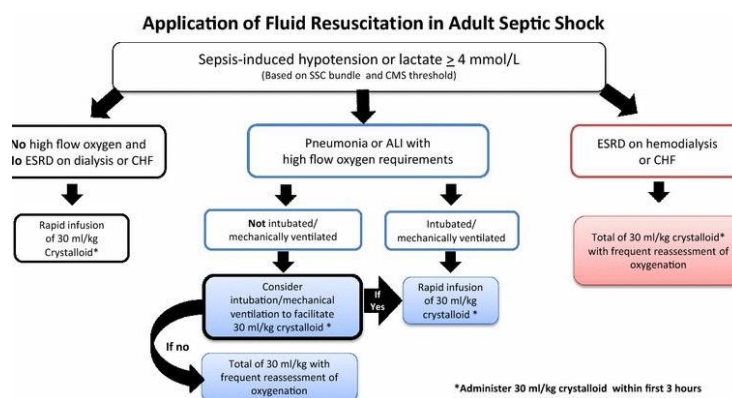
2. *Fluid Challenge test*

Mengukur kemaknaan perubahan isi sekuncup jantung (*stroke volume*) atau tekanan sistolik arterial, atau tekanan nadi (*pulse pressure*). Pemberian cairan dapat mengembalikan distribusi oksigen dalam darah dan perfusi ke organ vital untuk mencegah gangguan kerusakan organ. (16)

3. *Stroke Volume Variation (SVV)*

Penilaian variasi isi sekuncup jantung akibat perubahan tekanan intra-toraks saat pasien menggunakan ventilasi mekanik. Syarat penilaian responsivitas cairan dengan metode ini adalah: (17)

- a. Pasien dalam kontrol ventilasi mekanis penuh
- b. Volume tidal 8-10 mL/kgBB (predicted body weight)
- c. Tidak ada aritmia. Pasien masuk kategori responder bila SVV =12%.



Dikutip dari kepustakaan (10)

Evaluasi *pasca* pemberian kristaloid 30 ml/Kg10

1. Perhatikan keseimbangan cairan resusitasi dan lakukan penyesuaian sepsis vasopresor dengan target memperbaiki dan mempertahankan perfusi jaringan yang adekuat, namun meminimalkan edema intersisial.
2. Gunakan beberapa parameter atau kombinasi parameter untuk memutuskan apakah pasien masih perlu tambahan cairan atau menambahkan terapi vasopresor:
 - a. Tekanan darah/ frekuensi nadi
 - b. Produksi urin
 - c. CVP, ScvO₂
 - d. *Echocardiography*
 - e. Laktat klirens
 - f. Pengukuran dinamis seperti menilai respon aliran pemberian bolus cairan atau *passive leg raising*
3. Pertimbangkan penggunaan albumin, ketika dibutuhkan larutan kristaloid dalam jumlah besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
2. WHO. Improving the Prevention, Diagnosis, and Clinical Management of Sepsis. World Health Organization; 2017 13 April 2017.
3. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis. Menteri Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
4. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Annals of emergency medicine*. 2006;48(1):54. e1.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
6. Suhendro. Antimicrobials Usage in Clinical Practice : Strategy to Combat Infectious Agent. Jakarta: Interna Publishing; 2017.
7. Irvan I, Febyan F, Suparto S. Sepsis dan Tata Laksana Berdasar Guideline Terbaru. *JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)*. 2016;10(1):62-73.
8. Wiersinga, W. J., Leopold, S. J., Cranendonk, D. R., & van der Poll, T. (2013). Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*, 5(1), 36–44.
9. Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420(6917), 885–891
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3):304-77.

11. Watts A. 2.5 Sepsis and septic shock. Textbook of Adult Emergency Medicine E-Book. 2019;9(6):42.
12. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. Intensive care medicine. 2018;44(6):925-8.
13. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(6):752-61.
14. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, Borer A, Fucs L, Galante O, et al. Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. The American journal of emergency medicine. 2016;34(11):2122-6.
15. Mesquida J, Gruartmoner G, Ferrer R. Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: a review. Current Opinion in Critical Care. 2017;23(3):237-43.
16. Roger C, Zieleskiewicz L, Demattei C, Lakhil K, Piton G, Louart B, et al. Time course of fluid responsiveness in sepsis: the fluid challenge revisiting (FCREV) study. Critical Care. 2019;23(1):179.
17. Lu N, Xi X, Jiang L, Yang D, Yin K. Exploring the best predictors of fluid responsiveness in patients with septic shock. The American Journal of Emergency Medicine. 2017;35(9):1258-61.