

Parameter Akhir Resusitasi Makrosirkulasi dan Mikrosirkulasi pada Sepsis Berat dan Renjatan Septik

Robert Sinto¹, Suhendro Suwanto²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Sepsis berat dan renjatan septik telah menjadi masalah kesehatan yang utama di seluruh dunia. Untuk menekan angka mortalitas dini, upaya resusitasi yang dilakukan pada keadaan sepsis berat dan renjatan septik harus ditujukan pada pencapaian target parameter makrosirkulasi maupun mikrosirkulasi, khususnya yang telah terbukti berhubungan dengan mortalitas dini. Parameter tersebut meliputi tekanan vena sentral, rerata tekanan arteri, produksi urin, saturasi oksigen vena sentral, hematokrit, laktat, bersihan laktat, dan eksekusi standar. Kelebihan dan keterbatasan tiap parameter harus dipahami dengan baik dalam upaya interpretasi yang tepat terhadap hasil pemeriksaan parameter tersebut.

Kata Kunci. Resusitasi, sepsis berat, renjatan septik

PENDAHULUAN

Sepsis berat dan renjatan septik telah menjadi masalah kesehatan yang utama di seluruh dunia.¹ Hal ini dapat terlihat dari tingginya angka kejadian, kematian, biaya kesehatan yang diperlukan untuk menata laksana seorang pasien dengan sepsis berat dan renjatan septik, serta peningkatan menetap angka-angka tersebut dari tahun ke tahun.^{2,3} Gangguan perfusi jaringan akibat respon inflamasi tubuh yang paling berat pada sepsis, adalah penyebab kematian utama pada fase dini.^{4,5}

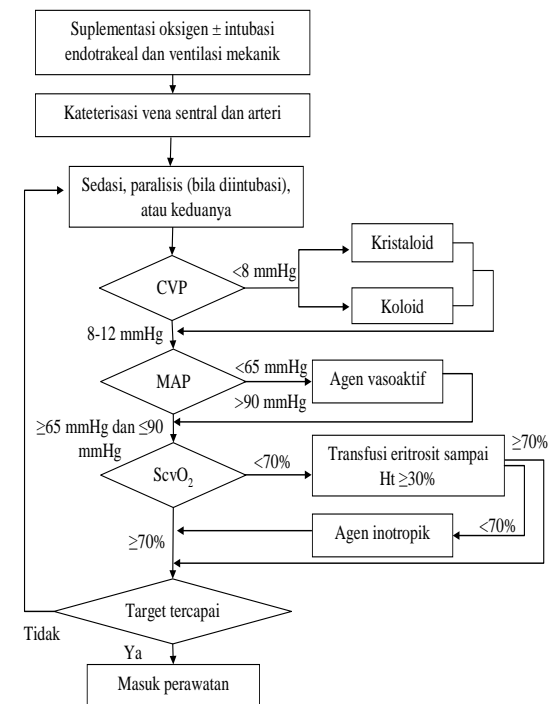
Gangguan perfusi jaringan dapat terjadi secara nyata dengan perubahan parameter hemodinamik makrosirkulasi (*overt shock*), maupun secara tidak nyata dengan perubahan parameter hemodinamik mikrosirkulasi (*cryptic shock*) yaitu pada keadaan sepsis berat. Karena itu, untuk menekan angka mortalitas dini, upaya resusitasi yang dilakukan pada keadaan sepsis berat dan renjatan septik harus ditujukan pada pencapaian target parameter makrosirkulasi maupun mikrosirkulasi (yang selanjutnya disebut sebagai parameter akhir resusitasi [*resuscitation end-point*]) khususnya yang telah terbukti berhubungan dengan mortalitas dini.⁶⁻⁸ Tulisan ini akan mengulas kelebihan dan keterbatasan dalam penggunaan setiap parameter akhir resusitasi yang “diperluas” (mencakup parameter perfusi makrosirkulasi dan mikrosirkulasi) dan

dapat diaplikasikan pada praktek klinis sehari-hari, pada pasien sepsis berat dan renjatan septik.

RESUSITASI PADA SEPSIS BERAT DAN RENJATAN SEPTIK

Upaya menekan mortalitas pada pasien sepsis telah dilakukan sejak lama, seiring dengan banyak penelitian yang menekankan pada pentingnya pemberian antibiotika dan terapi suportif yang adekuat. Perubahan revolusioner dalam tata laksana sepsis berat dan renjatan septik dimulai pada tahun 2001, saat Rivers dkk mempublikasi konsep resusitasi dini pada pasien sepsis berat dan renjatan septik dalam bentuk protokol *early goal-directed therapy* (EGDT) dengan penekanan pada aspek kecukupan perfusi jaringan, tidak semata-mata pada stabilisasi hemodinamik saja. Konsep resusitasi dini yang diterapkan menyerupai konsep diagnosis dan tata laksana dini pada infark miokard, trauma dan stroke yang telah banyak dikenal sebelumnya dan terbukti memperbaiki luaran. Pada penelitian terhadap 263 subjek sepsis berat dan renjatan septik, konsep EGDT yang diajukan oleh Rivers dkk, yang kemudian diadopsi dalam *Surviving Sepsis Campaign* 2012, terbukti dapat menurunkan mortalitas sebesar 16%.⁹ Seperti pada konsep resusitasi pada umumnya,

pada protokol EGDT tercantum parameter akhir resusitasi yang hendak dicapai, beserta nilai target parameter, target waktu dan cara pencapaian parameter tersebut. Secara singkat, protokol tersebut dapat dilihat pada gambar 1 berikut. Protokol tersebut kemudian diadopsi dalam *Surviving Sepsis Campaign 2012*, yang merupakan acuan



Keterangan singkat: CVP: central venous pressure, MAP: mean arterial pressure, ScvO₂: superior vena cava oxygen saturation

Gambar 1. Protokol EGDT⁹

pedoman tata laksana sepsis berat dan renjatan septik di seluruh dunia hingga saat ini.¹

Seperti terlihat pada gambar 1, terdapat 3 parameter utama yang hendak dicapai dalam implementasi EGDT yaitu tekanan vena sentral (*central venous pressure [CVP]*), rerata tekanan arteri (*mean arterial pressure [MAP]*), produksi urin, saturasi oksigen vena sentral-vena kava superior (*superior vena cava oxygen saturation [ScvO₂]*) atau saturasi oksigen vena campur (*mixed venous oxygen saturation [SvO₂]*). Ht merupakan parameter perfusi jaringan lain yang perlu diperhatikan jika target SvO₂ belum tercapai. Parameter produksi urin tidak tercantum pada protokol tersebut, namun dalam prinsip tata laksana hemodinamik pasien sepsis berat dan renjatan septik seperti yang dijabarkan pada publikasi awal konsep EGDT dan *Surviving Sepsis Campaign 2012*, produksi urin merupakan salah satu parameter akhir resusitasi yang harus dicapai. Target

parameter tersebut harus dicapai pada enam jam pertama diagnosis ditegakkan, yakni selama fase resusitasi awal.^{1,9}

Analisis gabungan yang dilakukan oleh Rivers dkk 10 tahun setelah implementasi EGDT di seluruh dunia mendapatkan penurunan risiko absolut dan relatif secara berturut-turut sebesar 18,3% dan 0,37 sebelum dan sesudah implementasi protokol EGDT pada 9.884 pasien.¹⁰ Meskipun protokol EGDT telah terbukti pada banyak penelitian mampu menekan angka mortalitas pasien sepsis, penelitian menunjukkan EGDT hanya dikerjakan pada 50-60% pasien yang terindikasi.¹¹ Penelitian yang dilakukan di 150 ruang perawatan intensif pada 16 negara di benua Asia (termasuk Indonesia) bahkan menunjukkan EGDT hanya dikerjakan pada 7,6% pasien sepsis berat dan renjatan septik.³ Berbagai faktor yang berhubungan dengan tidak terlaksananya EGDT antara lain faktor kemampuan tenaga kesehatan, tidak tersedianya fasilitas pemeriksaan parameter EGDT, maupun ketidaksetujuan beberapa ahli terhadap konsep EGDT.^{3,11}

Berdasarkan hasil penelitian-penelitian dalam skala besar, beberapa ahli mengemukakan ketidaksetujuan terhadap upaya pencapaian secara seragam seluruh target parameter akhir resusitasi yang tercantum pada EGDT. Sebagai tambahan, seiring dengan pengembangan konsep mikrosirkulasi pada sepsis, beberapa peneliti mengemukakan bahwa pencapaian seluruh parameter resusitasi tidak cukup untuk menekan mortalitas karena inti dasar disfungsi mikrosirkulasi dan mitokondria pada sepsis tidak tentu terselesaikan dengan pemenuhan seluruh target parameter EGDT.^{7,12} Beberapa parameter untuk menilai perfusi mikrosirkulasi secara langsung mulai dikembangkan. Metode pencitraan yang berkembang untuk tujuan ini adalah *laser doppler flowmetry*, *intravital microscopy* dan *orthogonal polarization spectral (OPS)*. Sementara untuk tujuan evaluasi oksigenasi jaringan, berkembang pemeriksaan *near-infrared spectroscopy (NIRS)*, PaO₂ transkutan, tonometri gaster dan sublingual.^{12,13} Cara penilaian perfusi mikrosirkulasi tersebut belum banyak tersedia pada praktek klinis sehari-hari. Penelitian kemudian diarahkan pada penggunaan parameter yang dapat menilai perfusi mikrosirkulasi global secara tidak langsung selain ScvO₂, yaitu dengan penilaian kadar laktat dan bersihan laktat pasca resusitasi, yang lebih lanjut dicoba untuk diwakili dengan nilai eksekutif standar (*standard base excess [SBE]*) pada analisis gas darah. Secara lengkap, daftar parameter yang dapat digunakan untuk menilai perfusi makrosirkulasi dan mikrosirkulasi baik secara global maupun regional dapat dilihat pada tabel 1 berikut.

Tabel 1 Parameter penilaian perfusi global dan regional (Dimodifikasi dari 6)

	Global	Regional
Makrosirkulasi	- CVP	- Produksi urin
	- MAP	- Kadar bilirubin,
	- Frekuensi denyut jantung	- transaminase
	- <i>Cardiac output</i>	- Kadar enzim jantung
	- <i>Mottled skin</i>	
	- <i>Capillary refill time</i>	
	- Kesadaran	
		- <i>Laser doppler flowmetry</i>
		- <i>Intravital microscopy</i>
Mikrosirkulasi	- Kadar laktat	- OPS
	- ScvO ₂	- NIRS
	- SvO ₂	- PaO ₂ transkutan
		- Tonometri gaster, sublingual

Keterangan singkatan: CVP: central venous pressure, MAP: mean arterial pressure, ScvO₂: superior vena cava oxygen saturation, SvO₂: mixed venous oxygen saturation, OPS: orthogonal polarization spectral, NIRS: near-infrared spectroscopy, PaO₂: tekanan O₂ arteri

TEKANAN VENA SENTRAL SEBAGAI PARAMETER AKHIR RESUSITASI

Tekanan vena sentral adalah salah satu parameter yang dipercaya berguna dan banyak digunakan dalam memandu kecukupan resusitasi, terutama dalam penilaian kecukupan volume cairan resusitasi. *Surviving Sepsis Campaign 2012* menganjurkan resusitasi volume dilakukan hingga mencapai target CVP 8-12 mmHg pada pasien dengan napas spontan dan 12-15 mmHg pada pasien dengan ventilasi mekanik, dicapai dalam 6 jam pertama.¹ Survey pada 232 intensivis di Kanada mendapati CVP digunakan sebagai parameter pemantauan oleh 89,2% intensivis yang menangani pasien sepsis.¹⁴ Rasionalisasi penggunaan CVP sebagai parameter pemantauan adalah CVP dapat menggambarkan volume intravaskular, sehingga pasien dengan nilai CVP rendah dinilai berada dalam keadaan kekurangan cairan dan sebaliknya. CVP menggambarkan tekanan atrium kanan, yang merupakan penentu utama dari tekanan pengisian ventrikel kanan. Volume sekuncup ventrikel kanan akan menentukan pengisian ventrikel kiri, pada akhirnya akan menentukan volume sekuncup ventrikel kiri dan volume intravaskular. Namun demikian, secara mengejutkan rasionalisasi ini hanya pernah dibuktikan pada 2 penelitian dengan menggunakan kuda dalam posisi berdiri sebagai subjek.^{15,16}

Lebih dari 100 penelitian yang dilakukan pada manusia membuktikan hubungan linear antara CVP dengan volume intravaskular tidak selalu benar. Pada pasien sepsis, adanya perubahan tonus vaskular, tekanan intratorakal, kontraktilitas ventrikel kanan dan kiri,

penyakit dasar yang ada pada pasien (seperti penyakit paru obstruktif kronik [PPOK], kelainan katub jantung, hipertensi pulmonal) akan mempengaruhi hubungan linear tersebut. Dalam hal prediksi mortalitas, Marik dkk dan Smith dkk mendapatkan bahwa CVP tidak memiliki korelasi baik dengan volume darah, respon hemodinamik pasca resusitasi dan kematian, bahkan Boyd dkk mendapati pasien dengan CVP kurang dari 8 mmHg pada jam ke 12 memiliki risiko kematian yang lebih rendah dibandingkan mereka yang mencapai target 8-12 mm Hg.¹⁷⁻¹⁹ Berdasarkan keterbatasan-keterbatasan tersebut, banyak ahli mulai merekomendasikan untuk meninggalkan CVP sebagai parameter rutin pemantauan kecukupan cairan dan resusitasi pada berbagai keadaan, termasuk sepsis berat dan renjatan septik. CVP tetap dapat dianjurkan penggunaannya pada pasien yang bernapas spontan, tanpa adanya penyakit yang menyebabkan perubahan fisiologi hubungan linearitas antara nilai CVP dengan volume intravaskular.¹⁵

RERATA TEKANAN ARTERI SEBAGAI PARAMETER AKHIR RESUSITASI

Penggunaan MAP sebagai salah satu parameter akhir resusitasi didasarkan pada pemahaman bahwa MAP menggambarkan tekanan perfusi pada organ vital, menentukan oksigenasi dan dengan demikian menjadi syarat mutlak fungsi organ yang bersangkutan. Penurunan MAP di bawah batas autoregulasi organ akan menyebabkan gangguan pada aliran darah regional organ. Varpula dkk membuktikan pada 111 pasien renjatan septik, resusitasi dengan mencapai target MAP ≥ 65 mmHg memiliki nilai prognosis kesintasan yang baik.²⁰ *Surviving Sepsis Campaign 2012* menganjurkan resusitasi dilakukan hingga mencapai target MAP ≥ 65 mmHg.¹ Beberapa keterbatasan dengan penggunaan satu angka sebagai target MAP akan dijabarkan berikut ini.

Keterbatasan pertama adalah dalam hal komorbiditas yang dialami pasien. Pada pasien dengan hipertensi lama, telah terjadi perubahan kurva autoregulasi organ. Dibutuhkan tekanan perfusi yang lebih tinggi dibandingkan pasien tidak hipertensi, sehingga penggunaan target yang sama dengan pasien tidak hipertensi menjadi kurang tepat. Kedua, pencapaian MAP tidak serta merta berarti terjadi kecukupan aliran mikrosirkulasi. Hal ini sesuai konsep *cryptic shock* yang telah dijelaskan sebelumnya. Banyak penelitian menunjukkan bahwa tidak adanya asosiasi kuat antara parameter perfusi global yang diwakili dengan nilai MAP dengan parameter perfusi regional. Penggunaan

vasokonstriktor untuk mencapai target MAP telah terbukti dapat pula mengganggu aliran mikrosirkulasi. Pencapaian target MAP tidak lebih baik dalam prediksi mortalitas dibandingkan dengan parameter perfusi regional. Keterbatasan ketiga adalah terdapat perbedaan hasil pada pengukuran dengan metode yang berbeda. Nilai MAP terbaik yang dianggap sebagai baku emas didapatkan melalui pemeriksaan dengan menggunakan akses arteri invasif. Pada pasien dengan syok hiperdinamik (termasuk renjatan septik), MAP yang diukur melalui akses intraarteri menunjukkan hasil yang lebih rendah dibandingkan yang diukur dengan sfingomanometer karena terjadi peningkatan *pulse wave reflection* pada saat manset mengembang.^{6-8,15}

PRODUKSI URIN SEBAGAI PARAMETER AKHIR RESUSITASI

Produksi urin telah diterima baik sebagai salah satu parameter keberhasilan resusitasi cairan pada pasien dengan sepsis berat dan renjatan septik. Parameter produksi urin, selain kadar kreatinin (*creatinine*, Cr), menggambarkan disfungsi dan perfusi regional pada organ ginjal. Penelitian pada 415 pasien sepsis berat dan renjatan septik di Jerman oleh Oppert dkk menunjukkan sebanyak 41,4% pasien mengalami gangguan ginjal akut yang didefinisikan sebagai peningkatan kadar Cr 2 kali batas atas normal dan/atau produksi urin <0,5 mL/kg/jam.²¹ Belum ada penelitian yang menunjukkan kemampuan prediksi penurunan produksi urin, tanpa menggabungkannya dengan parameter kadar Cr, terhadap mortalitas. Moreno dkk menunjukkan bahwa disfungsi ginjal menunjukkan rasio odds terjadinya kematian sebesar 1,46 (Interval Kepercayaan [IK]95% 1,29-1,64), dengan kemampuan memprediksi mortalitas yang baik (*area under receiver operating characteristic curve* [AUC] 0,73).²²

Beberapa hal yang perlu dipertimbangkan dalam penggunaan produksi urin sebagai parameter akhir resusitasi antara lain adalah adanya penyakit dasar, penggunaan obat-obatan, dan patofisiologi disfungsi ginjal pada sepsis. Penyakit dasar yang menyebabkan produksi urin berkurang (contoh: penyakit ginjal kronik, obstruksi saluran kemih) dan pemberian obat yang mempengaruhi produksi urin (contoh: diuretika) menyebabkan parameter ini tidak dapat secara rutin digunakan untuk menyimpulkan kecukupan resusitasi volume. Faktor hemodinamik merupakan kontributor utama adanya disfungsi ginjal pada sepsis, sehingga dapat dimengerti rasionalisasi penggunaan produksi urin

untuk menilai faktor hemodinamik. Namun demikian, terdapat berbagai perubahan intrinsik ginjal yang turut mempengaruhi terjadinya gangguan ginjal akut, antara lain vasokonstriksi arteriol aferen, hipoperfusi tubulus ginjal dan redistribusi medular. Perubahan intrinsik ginjal terjadi akibat perubahan fisiologi global pada sepsis (sistem saraf simpatis, poros renin-angiotensin-aldosteron, metabolit asam arakidonat, sistem kinin-kalikrein, peptida natriuretik dan hormon antidiuretik) maupun perubahan yang diinduksi mediator yang jumlahnya meningkat pada sepsis (meliputi sitokin pro-inflamasi, *platelet activating factor*, molekul adhesi dan *neutrophil-derived mediator*). Adanya perubahan intrinsik pada ginjal menyebabkan produksi urin tidak selalu mencerminkan kecukupan resusitasi. Pada pasien sepsis yang mengalami gangguan intrinsik pada ginjal, produksi urin dapat tetap rendah meskipun hemodinamik (pre-renal) telah cukup diresusitasi.^{21,23}

SATURASI OKSIGEN VENA SENTRAL SEBAGAI PARAMETER AKHIR RESUSITASI

Seperti diketahui, hantaran O_2 arteri (*delivery* O_2 , DO_2) ditentukan oleh curah jantung dan kandungan O_2 pada arteri (*arterial content of* O_2 , CaO_2). CaO_2 memiliki 2 komponen, yakni O_2 yang terikat dengan hemoglobin (Hb) dan O_2 yang terlarut dalam plasma. Jumlah O_2 yang terikat dengan Hb akan ditentukan oleh kadar Hb dan afinitas Hb terhadap O_2 . O_2 yang terkandung dalam arteri kemudian akan diekstraksi pada jaringan dalam jumlah yang tergantung kebutuhan konsumsi jaringan (VO_2) dan kemampuan jaringan dalam mengekstraksi O_2 . Kadar O_2 pada vena, atau yang dikenal dengan SvO_2 , selanjutnya akan ditentukan oleh kadar O_2 pada arteri (SaO_2) dan ekstraksi jaringan. Dengan demikian, dapat dimengerti bahwa SvO_2 dapat mencerminkan keseimbangan antara DO_2 dan VO_2 .^{24,25}

SvO_2 didapatkan dengan mengukur kadar O_2 pada sampel darah yang diambil dari kateter arteri pulmonalis. Inseri kateter arteri pulmonalis adalah prosedur rumit dengan risiko tinggi yang tidak banyak dikerjakan sekalipun pada pasien di dalam perawatan intensif. Tingginya angka inseri kateter vena sentral menimbulkan penelitian untuk menggantikan nilai SvO_2 dengan $ScvO_2$ yang menggambarkan kadar arteri pada vena cava superior. Secara umum, kadar SvO_2 akan lebih rendah dibandingkan kadar $ScvO_2$ mengingat SvO_2 adalah hasil pencampuran $ScvO_2$ dengan saturasi O_2 darah dari vena cava inferior dan sinus coronaria yang cenderung lebih mengalami desaturasi O_2 . Pada populasi umum,

penelitian telah banyak dilakukan untuk menilai korelasi antara SvO₂ dan ScvO₂ dengan hasil baik, sehingga saat ini ScvO₂ saat ini diterima sebagai alternatif SvO₂ dengan selisih penyesuaian 5%.^{13,24}

Penelitian telah membuktikan bahwa ScvO₂ memiliki kemampuan prediksi prognosis pada berbagai keadaan sakit kritis, termasuk sepsis berat dan renjatan septik. *Surviving Sepsis Campaign* 2012 merekomendasikan pencapaian target ScvO₂ $\geq 70\%$, dan mencantumkan beberapa langkah tambahan jika target tersebut belum tercapai dengan perbaikan CVP dan MAP[1]. Namun demikian, pada pasien sepsis berat dan renjatan septik, beberapa keterbatasan penggunaan ScvO₂ telah dibuktikan dalam beberapa penelitian.

Keterbatasan pertama adalah bahwa pada pasien renjatan septik, Ho dkk, Kopterides dkk dan Varpula dkk membuktikan bahwa ScvO₂ terbukti tidak memiliki korelasi yang baik dengan SvO₂.²⁴ Keterbatasan kedua adalah Beest dkk menunjukkan hanya 6% dari 340 pasien sepsis pasca resusitasi yang terbukti memiliki kadar ScvO₂ di bawah target parameter resusitasi.²⁶ Hal ini dapat dijelaskan karena pada sepsis terjadi penurunan kapasitas ekstraksi O₂, peningkatan pintas kapiler sesuai teori *shunting* pada sepsis dan peningkatan afinitas Hb terhadap O₂. Dengan demikian, ScvO₂ dinilai tidak memiliki nilai informasi tambahan dan tidak berguna dalam panduan terapi. Keterbatasan ketiga adalah dalam interpretasi perlu diingat bahwa kadar ScvO₂ yang normal atau meningkat dapat menggambarkan ketidakmampuan jaringan dalam ekstraksi oksigen, sehingga tidak dapat secara langsung diinterpretasikan sebagai ketiadaan hipoksia jaringan. Keterbatasan keempat adalah ScvO₂ menggambarkan hasil pencampuran kadar O₂ pada vena dari berbagai organ. Kadar O₂ yang rendah pada vena organ tertentu dapat tertutupi dengan kadar O₂ yang tinggi pada organ lain, sehingga ScvO₂ tidak dapat menggambarkan perfusi pada tingkat regional. Nagdyman dkk membuktikan bahwa SvO₂ tidak dapat mencerminkan tingkat oksigenasi pada jaringan serebral.²⁷

HEMATOKRIT SEBAGAI PARAMETER AKHIR RESUSITASI

Anemia, yang diwakili dengan nilai Ht, adalah salah satu parameter yang digunakan sebagai target resusitasi. Pencantuman Ht di dalam target resusitasi sepsis berat dan renjatan septik didasarkan pada peran Ht dalam menentukan DO₂ (seperti yang telah dibahas sebelumnya). Pada kondisi umum, DO₂ tidak menentukan

nilai VO₂ secara langsung. Hal ini berarti berapapun DO₂, VO₂ akan berada dalam kisaran tetap hingga saat VO₂ melebihi DO₂, tubuh akan menjalankan metabolisme anaerob. Pada beberapa keadaan, misalnya sepsis dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), terjadi peningkatan ambang metabolisme anaerob. Di bawah ambang metabolisme anaerob tersebut (atau yang disebut dengan ambang kritis DO₂), VO₂ akan berkurang secara linear seiring penurunan DO₂. Pada keadaan ini, rentan terjadi hipoksia jaringan yang dapat berakhir dengan disfungsi organ. Hubungan linear abnormal ini dikenal dengan istilah *pathologic supply dependence*. Adanya *pathologic supply dependence* ini menegaskan pentingnya mempertahankan DO₂ dalam rentang fisiologis untuk mempertahankan VO₂.²⁸ Pada keadaan penurunan hemoglobin (Hb) yang potensial menurunkan CaO₂, tubuh memiliki mekanisme adaptasi untuk mempertahankan DO₂ dalam rentang fisiologis. Beberapa mekanisme adaptasi tersebut adalah peningkatan curah jantung, redistribusi aliran darah ke sirkulasi serebral dan koroner, peningkatan 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) yang memudahkan disosiasi O₂ pada jaringan.^{24,28}

Pada pasien sepsis berat dan renjatan septik, belum dapat dibuktikan apakah mekanisme adaptasi ini berlangsung sempurna, mengingat pada keadaan sepsis berat dan renjatan septik terjadi gangguan hemodinamik (seperti yang telah dijelaskan sebelumnya) yang merupakan komponen kompensasi tubuh terpenting. Oleh sebab itu, dengan tujuan mempertahankan DO₂ dalam rentang fisiologis, transfusi sel darah merah merupakan langkah termudah dan terefisien yang banyak ditempuh.^{24,28,29} Namun demikian, terdapat pertentangan di antara para ahli mengenai pemikiran tersebut. Tidak semua penelitian dapat membuktikan kebijakan transfusi pada pasien sepsis dan ARDS dapat meningkatkan VO₂ seiring dengan peningkatan DO₂.²⁹ Hubungan DO₂ dan VO₂ sulit diprediksi, terlebih bila VO₂ dinilai dengan melihat perfusi jaringan menggunakan pH mukosa lambung dan NIRS. Sadaka dkk menunjukkan bahwa upaya transfusi sel darah merah untuk meningkatkan kadar Hb pada pasien sepsis berat tidak memperbaiki oksigenasi mikrovaskular.³⁰ Ada sedikitnya 2 alasan tidak terjadinya peningkatan VO₂ dan oksigenasi mikrovaskular pasca transfusi. Alasan pertama adalah terjadi perubahan pada sel darah merah yang disimpan sebelum transfusi diberikan, yang dikenal dengan lesi penyimpanan (*the storage lesion*). Lesi tersebut mencakup penurunan kadar 2,3-DPG, perubahan membran sel darah merah (meliputi vesikulasi membran, peroksidasi lipid, peningkatan kadar fosfatidilserin, penurunan adaptasi

terhadap deformitas), dan perubahan pada media hidup sel darah merah (penurunan pH, peningkatan K^+ dan peningkatan sitokin pro-inflamasi). Sel darah merah yang disimpan juga memiliki kecenderungan perlekatan pada endotel dan menyebabkan vasokonstriksi. Alasan kedua adalah konsep bahwa transfusi sel darah merah hanya akan meningkatkan VO_2 bila dilakukan pada mereka yang berada dalam keadaan *pathologic supply dependence*.^{28,29}

Sampai sekarang belum ada satu angka Hb atau Ht yang diterima sebagai patokan memulai transfusi. Dengan didasarkan pada uji *Transfusion Requirement in Critical Care* (TRICC), Hb < 7,0 g/dL dapat dijadikan sebagai patokan umum memulai transfusi, dengan mempertimbangkan ada tidaknya hipoksia jaringan (angina, penurunan kesadaran, peningkatan kadar laktat, perubahan elektrokardiogram yang mencerminkan iskemia jantung) dan penurunan $ScvO_2$.²⁹ Rivers dkk yang selanjutnya dikutip dalam *Surviving Sepsis Campaign* 2012, merekomendasikan pencapaian target Ht $\geq 30\%$ pada pasien sepsis berat dan renjatan septik yang setelah mencapai target CVP dan MAP, tetap menunjukkan nilai $ScvO_2$ <70%.^{1,9} Dengan mencantumkan target Ht sebagai salah satu target resusitasi, didapatkan perbaikan kesintasan pasien. Namun demikian, perlu diperhatikan bahwa Rivers dkk tidak secara tunggal meneliti hubungan nilai Ht dengan mortalitas pasien sepsis berat dan renjatan septik.

LAKTAT DAN BERSIHAN LAKTAT SEBAGAI PARAMETER AKHIR RESUSITASI

Laktat adalah produk metabolisme hasil reduksi piruvat yang terbentuk pada keadaan anaerob atau pada keadaan ketidakmampuan tubuh menjalankan metabolisme oksidatif. Pada proses ini, selain laktat akan dihasilkan pula regenerasi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD^+) dari *nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen* (NADH) yang selanjutnya akan digunakan pada proses glikolisis dan *adenosine tri phosphate* (ATP). Laktat akan masuk ke dalam sirkulasi dan dapat menyebabkan penurunan pH. Jika kebutuhan O_2 terpenuhi kembali, laktat akan diubah di hati menjadi piruvat dan selanjutnya masuk kembali ke siklus Krebs. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara produksi dan metabolisme laktat, dengan nilai normal antara 0,5-1,8 mmol/L. Dengan memahami metabolisme tersebut, dapat dimengerti bahwa peningkatan kadar laktat merupakan cerminan adanya hipoperfusi jaringan, yang dapat terjadi secara nyata dengan perubahan parameter hemodinamik makrosirkulasi, maupun secara tidak nyata dengan

perubahan parameter hemodinamik mikrosirkulasi yaitu pada keadaan sepsis berat.^{6,31,32}

Penggunaan konsentrasi laktat sebagai salah satu parameter dalam resusitasi telah berkembang luas, seiring banyak penelitian yang menunjukkan hubungan kuat dengan kejadian gagal multi organ dan kematian. Tinjauan sistematis yang dilakukan pada 33 penelitian yang dilakukan oleh Kruse dkk menunjukkan kadar laktat pada awal masuk rumah sakit dapat digunakan untuk memprediksi kematian pasien sakit kritis.³¹ Pasien dengan kadar laktat ≥ 4 mmol/L memiliki risiko kematian tertinggi, dan mereka dengan kadar laktat >2,5 mmol/L harus diamati untuk menilai perburukan klinis yang terjadi. Perubahan kadar laktat pasca resusitasi, yang dinyatakan dengan bersihan laktat, juga dapat digunakan untuk menilai risiko kematian pasien. Nguyen dkk menunjukkan pasien dengan bersihan laktat <10% dalam 6 jam resusitasi menunjukkan risiko mortalitas 60 hari yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan mereka dengan bersihan laktat $\geq 10\%$.³³ Bersihan laktat bahkan telah terbukti dapat menggantikan parameter $ScvO_2$ untuk memandu resusitasi.³⁴ Pada *Surviving Sepsis Campaign* 2012, kadar laktat ≥ 4 mmol/L telah dijadikan salah satu indikasi memulai resusitasi awal. Resusitasi perlu dilakukan hingga kadar laktat mencapai normal.

EKSES BASA STANDAR SEBAGAI PARAMETER AKHIR RESUSITASI

Ekses basa standar (SBE) adalah jumlah basa yang tersedia pada tiap liter darah untuk mempertahankan nilai pH dalam batas normal, didapatkan menggunakan normogram standar yang menggunakan data analisa gas darah berdasarkan nilai PCO_2 , pH, dan HCO_3^- .³⁵ SBE adalah salah satu cerminan gangguan metabolik pada sepsis, dan telah banyak diteliti memiliki kemampuan prediksi kesintasan yang baik seperti yang ditunjukkan oleh penelitian-penelitian berikut ini.

Penelitian oleh Smith dkk pada 148 pasien dalam perawatan intensif menunjukkan SBE dapat memprediksi kesintasan sama baiknya dengan kemampuan prediksi kadar laktat pada saat masuk perawatan.⁵⁶ Palma dkk menunjukkan bahwa pasien sepsis berat dan renjatan septik yang mengalami peningkatan SBE pada hari ketiga perawatan intensif memiliki risiko mortalitas 28 hari yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan mereka yang mengalami penurunan SBE (perburukan asidosis).³⁷ Park dkk pada tahun 2006 menunjukkan bahwa tidak hanya peningkatan SBE, pola evolusi SBE rupanya juga

memiliki peran prognostik.³⁸ Pasien sepsis berat dan renjatan septik yang selamat memiliki peningkatan SBE secara linear dan konstan pada hari kedua hingga kelima perawatan dibandingkan dengan pasien yang meninggal. Pada penelitian EGDT oleh Rivers dkk pola perbaikan SBE juga dapat diamati pada pasien yang mendapatkan terapi sesuai protokol EGDT dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi standar.⁹ Pada semua penelitian tersebut, perubahan SBE terlihat terjadi paralel dengan perubahan laktat. Hal ini menimbulkan ide penggunaan SBE sebagai pemandu resusitasi pada daerah dimana pemeriksaan laktat belum tersedia secara rutin.^{35,38} Hingga saat ini, SBE belum digunakan sebagai parameter akhir resusitasi yang diterima secara universal dan tidak termasuk anjuran pemantauan pada *Surviving Sepsis Campaign* 2012.

SIMPULAN

Gangguan perfusi, dengan manifestasi terberatnya berupa renjatan septik, merupakan penyebab tertinggi kegagalan organ dan mortalitas dini pasien sepsis berat dan renjatan septik. Gangguan perfusi jaringan dapat terjadi secara nyata dengan perubahan parameter hemodinamik makrosirkulasi (*overt shock*), maupun secara tidak nyata dengan perubahan parameter hemodinamik mikrosirkulasi (*cryptic shock*) yaitu pada keadaan sepsis berat. Dengan mempertimbangkan adanya gangguan perfusi pada tingkat mikrosirkulasi, parameter akhir resusitasi dapat “diperluas” meliputi CVP, MAP, produksi urin, ScvO₂, Ht, laktat, bersihan laktat, maupun SBE. Kelebihan dan keterbatasan tiap parameter harus dipahami dengan baik dalam upaya interpretasi yang tepat terhadap hasil pemeriksaan parameter tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM dkk. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
- Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the united states 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40:754-61.
- Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC dkk. Management of severe sepsis in patients admitted to asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d3245.
- Macias WL, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32:S223-8.
- Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35:2408-16.
- Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Clin*. 2009;25:769-79.
- Otero RM, Ngunyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ dkk. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*. 2006;130:1579-95.
- Trzeciak S, Cinel I, Dellinger RP, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE dkk. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2008;15:399-413.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B dkk. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
- Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, Dagher GA, Cannon C dkk. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anestesiol*. 2012;78:712-24.
- Mikkelsen ME, Gaieski DF, Goyal M, Miltiades AN, Munson JC, Pines JM dkk. Factors associated with nonadherence to early goal-directed therapy in the ED. *Chest* 2010;138:551-8.
- Backer DD, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1:27.
- Suhendro Suwanto. Disfungsi mikrosirkulasi dan disfungsi mitokondria pada sepsis. Dalam: Setiyohadi B, Sumariyono, Salim S, Kurniawan J, Hamonangan R, penyunting. Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Penyakit Dalam; 25-27 Juli 2010; Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2010. h.184-201.
- McIntyre LA, Hébert PC, Fergusson D, Cook DJ, Aziz A. A survey of canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Crit Care*. 2007;11:R74.
- Huettemann E, Sakka SG, Reinhart K. Invasive hemodynamic monitoring. Dalam: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, penyunting. The sepsis text. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 2002. h.286-307.
- Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1:1.
- Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness: systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134:172-8.
- Smith SH, Perenr A. Higher vs. lower fluid volume for septic shock: clinical characteristics and outcome in unselected patients in a prospective, multicenter cohort. *Crit Care*. 2012;16:R76.
- Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure increase mortality. *Crit Care Med*. 2011;39:259-65.
- Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettila V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005;31:1066-71.
- Oppert O, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U dkk. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the german prevalence study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:904-9.
- Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L dkk. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care: results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med*. 1999;25:686-96.
- Vervloet MG, Piepot HA, Groeneveld ABJ. The kidney in sepsis. Dalam: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, penyunting. The sepsis text. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 2002. h.665-86.
- Nebout S, Pirracchio R. Should we monitor ScvO₂ in critically ill patients?. *Cardiology Research and Practice* [internet]. 2012 [diakses 22 September 2012]. Diunduh dari <http://www.hindawi.com/journals/crp/2012/370697>.
- Boulain T, Teboul JL. Value of SvO₂ in sepsis. Dalam: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, penyunting. The sepsis text. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 2002. h.309-22.
- Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, Boerma EC, Spronk PE, Kuiper MA. The incidence of low venous oxygen saturation on admission the intensive care unit: a multi-center observational study in the netherlands. *Crit Care*. 2008;12:R33.
- Nagdyman N, Fleck T, Barth S, Abdul-Khalik H, Stiller B, Ewert P dkk. Relation of cerebral tissue oxygenation index to central venous oxygen saturation in children. *Intensive Care Med*. 2004;30:468-71.

28. Neilipovitz D, Hebert PC. Blood transfusion and sepsis. Dalam: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, penyunting. The sepsis text. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 2002. h.401-15.
29. Lelubre C, Vincent JL. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care*. 2011;1:43.
30. Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K, O'Brien J, Armbrrecht ES, Taylor RW. The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1:46.
31. Kruse JA. Blood lactate concentrations in sepsis. Dalam: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, penyunting. The sepsis text. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 2002. h.323-38.
32. Kruse O, Grunnet N, Barford C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2011;19:74.
33. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA dkk. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1637-42.
34. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739-46.
35. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg*. 2003;185:485-91.
36. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM dkk. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*. 2001;27:74-83.
37. Palma LC, Ferreira GF, Amaral ACKB, Brauer L, Azevedo LCP, Park M. Acidosis and mortality in severe sepsis and septic shock evaluated by base excess variation. *Crit Care*. 2003;7:39.
38. Park M, Azevedo LCP, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, Neto LMC. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? *Clinics*. 2006;61:47-52.