

# Mikrosirkulasi Pada Resusitasi Cairan

Hotber Pasaribu\*

## ABSTRACT

The aim of fluid therapy during hemodynamic resuscitation is to increase global blood flow and increase flow to the microcirculation and thereby, and thus oxygen availability for cellular respiration. Effect of volume expansion on microvascular perfusion might not always be in coherence with its macrocirculatory. It should be stressed that the total amount of volume administered during fluid resuscitation is believed to be a major determinant of outcome in critically ill shock patients. The purpose of this review is to evaluate the boundaries of macrohemodynamic approach to fluid administration and the integrated with microcirculatory.

**Keywords:** *cardiac output, delivery oxygen, macrohemodynamic, microcirculation*

Resusitasi cairan merupakan langkah penting untuk meningkatkan *cardiac output* (CO) dan *delivery oxygen* (DO<sub>2</sub>) pada pasien syok.<sup>1-3</sup> Agar resusitasi cairan memberikan hasil yang optimal, diperlukan pengetahuan fisiologis dinamika cairan tubuh, pencatatan kumulatif secara ketat, perhitungan rumatan secara tepat dan pengetahuan terhadap perubahan perfusi cairan makroheminamik dan mikrohemodinamik.<sup>4</sup>

Perbaikan kondisi makroheminamik memegang peranan penting dalam penatalaksanaan pasien syok dan sakit kritis. Pulihnya kondisi makroheminamik pada resusitasi, tidak selalu diikuti dengan perbaikan perfusi mikrosirkulasi organ pasien.<sup>5</sup> Pasien dengan sepsis berat atau syok sepsis terkadang masih mengalami gangguan perfusi organ yang walaupun sudah dilakukan perbaikan kondisi makroheminamik. Beberapa peneliti menyimpulkan bahwa penyebab dasar dari gangguan perfusi organ adalah gangguan mikrosirkulasi.<sup>6</sup>

Mikrosirkulasi adalah kumpulan pembuluh darah dengan diameter kurang dari 100 µm yang terdapat pada seluruh organ tubuh.<sup>7</sup> Aliran mikrosirkulasi pada suatu organ sangat kompleks

terdiri dari arteriol, kapiler dan venula. Komunikasi antar sel untuk optimalisasi mikrosirkulasi terjadi melalui mekanisme *backward*.

De Backer dkk. mengamati kurangnya perfusi atau hipoksia pada suatu titik mikrosirkulasi akan membuka aliran darah pada proksimalnya. Mekanisme ini disebut mekanisme *fine tuning*. Mekanisme *fine tuning* bertujuan untuk mempertahankan aliran darah regional. Saraf simpatis perivaskular dan endotel merupakan komponen utama komunikasi *backward* ini. Mekanisme ini tidak terjadi pada pasien sepsis.<sup>8</sup>

Pada permulaan sepsis pemberian cairan dapat memperbaiki mikrosirkulasi karena pada fase ini kecenderungan cairan berada dalam intravaskular akibat tekanan kapiler yang rendah. Berbeda pada kondisi lanjut sepsis kecenderungan cairan untuk “bocor” ke rongga ketiga meskipun tekanan kapiler lebih turun lagi. Pada keadaan ini apabila tekanan kapiler dibuat normal atau supranormal penambahan cairan akan mengakibatkan hipervolemia dan peningkatan filtrasi cairan ke rongga ketiga dan menyebabkan edema.<sup>9</sup>

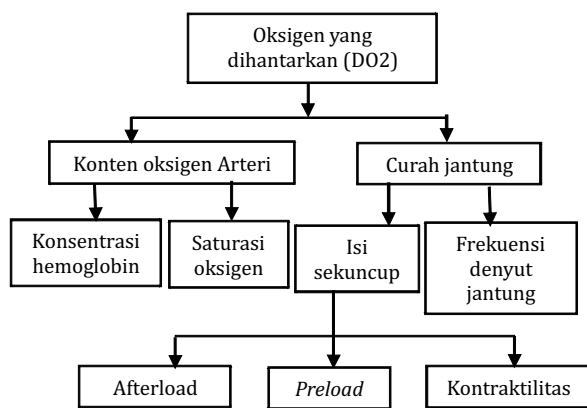
## Distribusi Cairan

Keseimbangan pasokan (DO<sub>2</sub>) dan ambilan oksigen (VO<sub>2</sub>) merupakan target utama dalam

\* Penulis untuk korespondensi: Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Riau. Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad. Jl. Diponegoro No. 1 Pekanbaru. Email: hotberpasaribu@yahoo.co.id

penatalaksanaan kelainan hemodinamik pasien sakit kritis. Pasokan oksigen pada jaringan dapat ditingkatkan melalui suplementasi oksigen, pemberian cairan, transfusi darah dan topangan inotropik. Ambilan oksigen dapat diturunkan melalui tindakan intubasi disertai pemasangan ventilasi mekanik, pemberian sedasi serta manajemen antibiotik dini.<sup>10</sup>

Pada normohemodinamik oksigen yang dihantarkan oleh sistem sirkulasi (delivery oxygen /  $DO_2$ ) bergantung pada curah jantung (cardiac output / CO) dan konten oksigen arterial (oxygen content /  $C_aO_2$ ). Faktor-faktor yang mempengaruhi  $DO_2$  dapat dilihat pada gambar 1.<sup>11</sup>



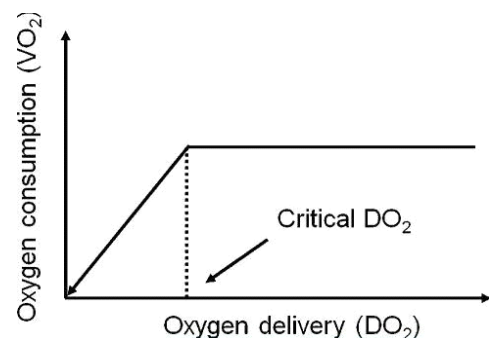
Gambar 1. Faktor-faktor yang mempengaruhi  $DO_2$ <sup>11</sup>

Pasokan oksigen ( $DO_2$ ) dan ambilan oksigen ( $VO_2$ ) dapat dihitung melalui rumus  $DO_2 = CO \times CaO_2$  dan  $VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$ . Berdasarkan pengamatan Shoemaker, pasien dengan gangguan hemodinamik yang bertahan hidup memiliki nilai CO,  $DO_2$  dan  $VO_2$  lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak dapat bertahan hidup. Shoemaker meyakini bahwa nilai supranormal dari CO,  $DO_2$ , dan  $VO_2$  dapat dijadikan target intervensi populasi *high risk surgical*. Capaian hemodinamik supranormal oleh Shoemaker dapat menurunkan angka kematian dari 28% pada kelompok kontrol menjadi 4% pada kelompok perlakuan.<sup>12</sup>

Berbeda dengan Shoemaker pengamatan Gattinoni dan Hayes prinsip supranormal justru meningkatkan angka kematian. Pada penelitian ini pencapaian hemodinamik supranormal menyebabkan stress hemodinamik, peningkatan

resiko iskemia miokard dan aritmia akibat pemberian inotropik.<sup>13</sup>

Vincent dkk. mengatakan  $VO_2$  bersifat independen terhadap  $DO_2$ . Mekanisme tubuh untuk menghadapi potensi penurunan  $DO_2$  juga sangat bervariasi. Apabila  $CaO_2$  turun, CO akan meningkat untuk mempertahankan nilai  $DO_2$ . Pada suatu titik jika dengan kompensasi peningkatan CO belum terjadi kenaikan  $DO_2$ ,  $VO_2$  akan dipertahankan melalui peningkatan ekstraksi oksigen ( $O_2ER$ ). Jika  $DO_2$  terus berkurang sampai titik kritisnya tercapai ( $DO_{2crit}$ ),  $O_2ER$  tidak dapat lagi mengkompensasi turunnya  $DO_2$ . Pada titik ini  $VO_2$  sangat tergantung pada  $DO_2$ . Jika  $VO_2$  meningkat (agitasi, hipertermi dan sepsis)  $DO_{2crit}$  akan meningkat, sebaliknya bila  $VO_2$  berkurang (sedasi dan hipotermia),  $DO_{2crit}$  akan menurun pula.<sup>17</sup> Hubungan antara  $DO_2$  dan  $VO_2$  dapat dilihat dalam gambar 2.<sup>12</sup>



Gambar 2. Hubungan antara  $DO_2$  dan  $VO_2$ <sup>12</sup>

Perbedaan antara pasien pasca bedah dan sakit kritis sangat jelas. Pada pasien pasca bedah waktu terjadinya *insult* diketahui dengan jelas dan tatalaksana hemodinamik dapat dilakukan pada waktu yang sama sebelum *insult*. Pada pasien sakit kritis sangat sulit untuk menentukan waktu dimulainya *insult* patogenesis penyakit. Seringkali manajemen hemodinamik baru dimulai beberapa jam setelah *insult* hemodinamik terjadi seperti pada pasien sepsis di ICU. Berdasarkan hal ini diketahui bahwa waktu merupakan isu utamanya.<sup>13</sup>

Donati dkk meneliti mengenai diagram indeks jantung (*cardiac index / CI*) /  $O_2ER$ . Pengambilan data dilakukan pada jam ke-12, 24, dan 48 pada semua pasien yang terpasang *Pulmonary Artery Catheter* (PAC). Setelah 24 jam, pasien yang bertahan hidup diketahui memiliki nilai CI yang

normal atau tinggi dan O<sub>2</sub>ER yang normal atau rendah.<sup>14</sup>

Penelitian *Rivers* mengenai *Early Goal Directed Therapy* (EGDT) pada pasien syok sepsis melaporkan bahwa terapi hemodinamik agresif sesuai protokol dengan menggunakan target ScVO<sub>2</sub> dalam 6 jam pertama setelah pasien masuk rumah sakit dapat menurunkan mortalitas pasien.<sup>9</sup>

Penelitian multisenter yang membandingkan *early goal direct therapy* (EGDT) dengan terapi biasa pasien syok sepsis menemukan bahwa angka mortalitas dan morbiditas pasien tidak berbeda secara bermakna. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa fokus penatalaksanaan syok sepsis ialah pada pemberian antibiotik secara dini, pemberian cairan, *source control*, dan evaluasi berulang terhadap kondisi pasien. Kecepatan terapi, bukan protokolisasi hemodinamik merupakan kunci utama pada penatalaksanaan pasien syok sepsis.<sup>9</sup>

Mikrosirkulasi merupakan jembatan antara makrosirkulasi dan sel. Adanya gangguan pada mikrosirkulasi akan menyebabkan hantaran oksigen tidak mencapai sel. Pada sepsis penurunan densitas kapiler akan meningkatkan jarak difusi oksigen ke sel. Selain itu heterogenitas aliran darah akan membuat zona-zona hipoksik walaupun aliran darah total organ tersebut tidak berubah. Perfusion aliran darah yang heterogen lebih berefek buruk pada oksigenisasi jaringan dibandingkan dengan penurunan perfusi yang homogen. Heterogenitas perfusi akan menyebabkan heterogenitas oksigenasi jaringan ditambah dengan gangguan ekstraksi oksigen. Kondisi hipoperfusi dan heterogenitas perfusi mikrovaskular akan meningkat pada pasien sepsis dibandingkan pasien kondisi sehat.<sup>17</sup>

Perubahan mikrovaskular pada pasien sepsis tidak hanya menggambarkan derajat keparahan sepsis. Perubahan mikrovaskular akan mengakibatkan jejas selular yang akan menurunkan kadar laktat dan meningkatkan kadar *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrid (NADH)*. Hal ini menunjukkan bahwa kelainan mikrovaskular pada sepsis dapat mempengaruhi oksigenasi jaringan secara langsung. Beberapa penelitian lainnya telah membuktikan hubungan antara perubahan mikrovaskular dengan angka mortalitas dan morbiditas.<sup>16</sup>

Selain gangguan mikrosirkulasi gangguan metabolik selular dan disfungsi mitokondria juga dapat berperan dalam menyebabkan disfungsi organ. Akan tetapi mayoritas gangguan perfusi dapat menyebabkan disfungsi mitokondria apabila tidak ditangani dengan cepat. Sehingga lebih baik melakukan pencegahan disregulasi perfusi lebih dini. Beberapa penelitian melaporkan bahwa disregulasi mikrosirkulasi hanya membaik sebagian atau tidak membaik walaupun sudah dilakukan perbaikan makrohemodinamik. Gangguan mikrosirkulasi ini seharusnya menjadi bagian utama dalam penatalaksanaan optimalisasi hemodinamik pasien sakit kritis.<sup>17</sup>

Kelainan mikrosirkulasi pada pasien sakit kritis dapat diakibatkan oleh disfungsi endotel, interaksi leukosit endotel, gangguan inflamasi, gangguan koagulasi, dan ketidakseimbangan DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>. Melalui alat pencitraan khusus, akan terlihat gambaran aliran darah yang heterogen dengan sebagian komponen kapiler yang non dan hipoperfusi sementara sebagian lainnya hiperperfusi. Hipoksia akan terjadi pada jaringan dengan unit mikrosirkulasi yang lemah. Hal ini dapat berujung pada terjadinya kegagalan organ. Penatalaksanaan terhadap mikrosirkulasi dapat menjadi solusi dalam penurunan morbiditas dan mortalitas pada pasien sakit kritis.<sup>18</sup>

### Nilai Prognostik Mikrosirkulasi

Kegagalan mikrosirkulasi telah menjadi nilai prognostik pada pasien sepsis. Gangguan mikrosirkulasi sebelum resusitasi dan yang menetap setelah resusitasi berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. De Backer dkk. menyebutkan bahwa perubahan mikrosirkulasi pada pasien sepsis yang meninggal lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang mampu bertahan hidup. Hal ini kemudian dikonfirmasi oleh Sakr dan Trzeciak, yang menunjukkan bahwa buruknya perbaikan aliran mikrosirkulasi setelah resusitasi berkaitan dengan kegagalan organ dan kematian. Trzeciak dkk menyatakan bahwa pasien yang meninggal memiliki heterogenitas aliran mikrosirkulasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang bertahan hidup. Peningkatan awal perfusi mikrosirkulasi selama resusitasi berhubungan dengan penurunan kejadian kegagalan organ pada pasien sepsis yang terbukti dengan penurunan skor

*Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* pada sepsis.<sup>8</sup>

Selain pada pasien sepsis, gangguan mikrosirkulasi juga memprediksi mortalitas pada pasien dengan gagal jantung akut dan pasien yang menjalani operasi abdomen mayor yang mengalami komplikasi pasca-operasi. Terganggunya aliran mikrovaskular berhubungan dengan terjadinya komplikasi pasca operasi pasien yang dilakukan pembedahan abdomen mayor. Bukti menunjukkan bahwa penurunan fungsi mikrosirkulasi berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas pada berbagai keadaan klinis.<sup>19</sup>

Kondisi mikrosirkulasi pasien yang bertahan hidup membaik dengan lebih cepat dibandingkan pasien yang meninggal, tanpa memperhatikan apakah pasien tersebut meninggal akibat kegagalan sirkulasi atau gangguan organ yang terjadi setelahnya. Pada pasien anak yang mengalami syok sepsis yang bertahan hidup terdapat gambaran mikrovaskular yang membaik pada hari pertama dan hari kedua. Derajat perubahan mikrovaskular merupakan faktor independen untuk luaran pasien.<sup>17</sup>

### **Mikrosirkulasi pada Pasien Sepsis**

Aliran mikrosirkulasi pada pasien sepsis bersifat *independent* terhadap makrosirkulasi. Patofisiologi sepsis merupakan studi yang pertamakali berhasil menerangkan tentang mikrosirkulasi. Pengamatan mikrosirkulasi dilakukan pada organ vilus usus, hati, diafragma, otot dan sublingual. Pada sepsis didapatkan adanya penurunan kuantitas densitas vaskular. Penurunan kuantitas densitas vaskular ditandai dengan meningkatnya jumlah kapiler yang tidak diperfusi atau alirannya berhenti secara intermiten (*heterogenitas*). Perubahan kualitas meliputi aliran yang melambat atau berhenti.<sup>17-19</sup>

Heterogenitas perfusi ditandai adanya area mikrosirkulasi aliran perfusi normal yang berdampingan dengan area yang tidak diperfusi. Hipotesis dari fenomena heterogenitas ini adalah adanya kegagalan mekanisme autoregulasi yang diekspresikan oleh *inducible nitric oxide synthetase* (iNOS). Pada area yang mengalami penurunan iNOS tidak terjadi vasodilatasi dan menyebabkan perfusi berkurang.<sup>6</sup>

Mekanisme lainnya yang menyebabkan gangguan mikrosirkulasi pada sepsis adalah kerusakan endotel, luruhnya glikokaliks, *leukocyte rolling*, kebocoran kapiler, dan mikrotrombus. Sel endotel merupakan komponen yang krusial dalam sistem autoregulasi. Dua fungsi endotel utama adalah transduksi akibat *shear stress* dan respon aktivasi terhadap katekolamin, prostaglandin, endotelin, bradikinin, tromboksan, serta adenosin. Sel endotel juga berperan dalam komunikasi sel ke sel untuk integrasi komunikasi lokal. Endotoksinemia akan mencederai dan mengubah permeabilitas sel endotel. Perubahan ini akan menyebabkan menurunnya perfusi pada jaringan.<sup>12,13</sup>

Sepsis juga menyebabkan penurunan tonus arteriomuskular dengan respon yang rendah terhadap rangsangan adrenergik, deformabilitas eritrosit dan peningkatan agregasi trombosit. Eritrosit mudah berubah menjadi *rouleaux* sehingga kapasitas pelepasan oksigennya akan menurun akibat berkurangnya luas permukaan sel darah merah. Eritrosit akan lebih mudah lisis. Sistem koagulasi mengaktifkan trombosit, namun tidak menyebabkan sumbatan vaskular total. Hal ini dibuktikan dengan pemberian asetilkolin lokal, dimana terjadi vasodilatasi dan pulihnya aliran darah kapiler. Aktivasi leukosit, *rolling*, dan adhesi merupakan tahap pertama dari evolusi sepsis. Kondisi ini akan mengakibatkan *upregulation* dari molekul adhesi dan kaskade inflamasi. Produksi *Radical Oxygen Species (ROS)* akan meningkat dan menyebabkan ruptur glikokaliks.<sup>18,19</sup>

Glikokaliks merepresentasikan interface darah-jaringan yang berasal dari sel endotel dan terdiri dari lapisan proteoglikan, hialuronat, dan glikosaminoglikan yang tercampur dengan protein plasma. Glikokaliks terlibat dalam regulasi tonus vaskular, transduksi impuls mekanik dan mempengaruhi kecepatan aliran eritrosit. Ruptur glikokaliks akan mengganggu mekanisme-mekanisme tersebut.<sup>12,16</sup>

Kegagalan sirkulasi yang disebabkan sepsis dipicu oleh berbagai penyebab seperti trauma, infeksi, dan syok. Distress pada mikrosirkulasi dapat menetap dan tidak terdeteksi. Apabila dibiarkan, komponen-komponen sel dan inflamasi dari mikrosirkulasi yang mengalami distress akan saling berinteraksi dan meningkatkan distress sehingga akhirnya menyebabkan kegagalan organ.<sup>13</sup>

Bateman dan Walley menyimpulkan bahwa perbaikan mikrohemodinamik akan memperbaiki fungsi organ dan menurunkan mortalitas. Sebaliknya tekanan berbagai variabel makrohemodinamik tidak dapat menjadi penanda yang dapat diandalkan dalam menilai perbaikan syok sepsis. De Backer dkk. menyimpulkan perbaikan tekanan darah tidak berkorelasi dengan perbaikan aliran mikrovaskular pada pasien sepsis.<sup>8,9</sup>

Study yang dilakukan oleh De Backer dkk. memperlihatkan bahwa pemberian infus *activated Protein C (aPC)* dapat memperbaiki mikrosirkulasi pada sepsis. Pulihnya aliran mikrosirkulasi akan mempercepat resolusi hiperlaktatemia pada kelompok perlakuan. Melalui pengamatan tes oklusi vaskular menggunakan *near infrared spectroscopy (NIRS)*, Donati dkk. membuktikan nilai saturasi oksigen organ lebih baik pada kelompok yang mendapatkan *aPC* dibandingkan dengan kontrol.<sup>20</sup>

### **Mikrosirkulasi pada Gagal Jantung**

Aliran mikrosirkulasi gagal jantung akut hampir sama dengan aliran mikrosirkulasi pasien sepsis. Hal ini telah dibuktikan oleh De Backer dkk. melalui pengamatan mikrosirkulasi lidah selama 48 jam pada 40 orang pasien gagal jantung dan sepsis. Meskipun densitas kapiler dan perfusi pembuluh darah besar tetap terjaga namun terdapat penurunan proporsi area perfusi mikrovaskular di jaringan.<sup>8,19,20</sup>

Erol-Yilmaz dkk. membuktikan *Cardiac Resynchronization Therapy (CRT)* yang digunakan untuk memperbaiki tekanan sistemik dapat juga memperbaiki mikrosirkulasi. Selanjutnya berdasarkan pengamatan Den Uil dkk. pemberian nitroglicerol dosis rendah akan menurunkan tekanan vena sentral dan *pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)*. Penurunan ini akan berdampak pada meningkatnya sebaran perfusi pada aliran mikrovaskular. Berdasarkan temuan ini dibuktikan nitroglicerol tidak hanya bekerja pada otot jantung namun juga pada aliran darah jaringan perifer.<sup>19,20</sup>

### **Mikrosirkulasi pada Hipovolemia**

Pada hipovolemia, ditemukan gambaran *Functional Capillary Density (FCD)* yang menurun. Perubahan mikrosirkulasi pada hipovolemia

lebih sedikit dibandingkan pada sepsis. Melalui uji klinis pada hewan tikus yang mengalami hipovolemik diketahui luas aliran area mikrosirkulasi non-perfusi lebih sedikit dibandingkan pada pasien sepsis. Kecepatan aliran sel darah merah pada hipovolemik juga lebih terjaga.<sup>8,9,18,19</sup>

Syok perdarahan akan menyebabkan cedera pada endotel mikrovaskular usus. Sel endotel akan mengalami edema sehingga menimbulkan jejas pada membran sel dan mitokondria. Pada syok perdarahan ginjal merupakan organ yang sangat rentan terhadap hipoksia. Penurunan oksigenasi ginjal tetap terjadi walaupun setelah dilakukan transfusi darah.<sup>15</sup>

### **Intervensi untuk memperbaiki mikrosirkulasi**

Terdapat 4 tipe perubahan mikrosirkulasi yang mendasari inkoherensi hemodinamik. Gangguan koherensi hemodinamik tipe-1 ditandai dengan gangguan heterogenitas. Gambaran mikrosirkulasi ini sering terlihat pada pasien sepsis. Kondisi ini ditandai dengan adanya aliran darah kapiler yang lancar, bersebelahan dengan aliran darah yang intermiten atau terhenti (zona hipoksik). Gangguan koherensi yang menetap dikaitkan dengan kematian dan disfungsi organ. Patogenesis dasarnya diperkirakan akibat abnormalitas pada tonus vasomotor dan obstruksi kapiler. Terapi potensial pada gangguan koherensi ini adalah pemberian agen antimikroba, anti inflamasi, dan obat vasoaktif.<sup>20-22</sup>

Gangguan koherensi hemodinamik tipe-2 terutama terlihat pada pasien pasca bedah jantung, gagal ginjal dan anemia iatrogenik. Permasalahan utama pada gangguan ini adalah jarak difusi oksigen yang jauh dan gangguan viskositas yang mengganggu regulasi shear stress pembuluh darah. Gangguan koherensi hemodinamik tipe-2 diatasi dengan menjaga kadar hematokrit dan transfusi darah.<sup>7</sup>

Gangguan koherensi hemodinamik tipe-3 ditandai dengan adanya konstiksi atau tamponade aliran mikrosirkulasi. Pada pemberian vasopressor dosis tinggi, tekanan darah akan naik, namun gambaran mikrosirkulasinya malah menurun. Pemberian oksigen fraksi tinggi juga dapat mengakibatkan gangguan ini yang ditandai dengan penurunan FCD. Tamponade aliran vena dapat diakibatkan resusitasi volume yang berbasis tekanan CVP.<sup>20-22</sup>

Gangguan koherensi hemodinamik tipe-4 adalah edema jaringan yang akan memperlebar jarak sel ke kapiler. Patofisiologi dasar dari edema adalah disfungsi endotel, kerusakan glikokaliks dan hilangnya *tight junction*. Kondisi ini akan memberikan gambaran yang mirip dengan hipovolemia. Klinis hipovolemia akan diikuti dengan loading volume yang pada akhirnya akan memperburuk oksigenisasi. Pemberian cairan yang didasarkan pada peningkatan CO dapat memperbaiki parameter makrohemodinamik namun tidak akan memperbaiki gambaran mikrosirkulasi. Terapi yang tepat pada kondisi ini adalah *CRRT*.<sup>22,23</sup>

Sifat heterogenisasi mikrovaskular akibat sepsis mengubah paradigma untuk merekrut mikrosirkulasi dibandingkan hanya meningkatkan aliran total ke suatu organ. Intervensi yang dipilih harus mampu mempengaruhi mekanisme yang terlibat dalam perubahan mikrovaskular.<sup>12</sup>

Cairan dan agen vasoaktif merupakan komponen kunci dalam resusitasi hemodinamik melalui perbaikan perfusi jaringan. Peningkatan suplai oksigen ke sel menandakan peningkatan perfusi mikrovaskular. Efek pada mikrosirkulasi tidak bergantung pada efek sistemik.<sup>16</sup>

Pengaruh pemberian cairan terhadap mikrosirkulasi terlihat paling jelas pada tahap awal sepsis dalam waktu 24 jam. Pemberian cairan setelah 48 jam tidak mampu memperbaiki mikrosirkulasi walaupun curah jantung meningkat. Perbedaan jenis-jenis cairan yang berhubungan dengan perbedaan respon mikrovaskular masih diperdebatkan. Mekanisme yang menjelaskan kemampuan cairan untuk memperbaiki mikrosirkulasi masih belum diketahui secara pasti. Diperkirakan berhubungan langsung dengan menurunnya viskositas, penurunan adhesi dan pergeseran leukosit atau berhubungan tidak langsung dengan menurunnya substansi vasokonstriktif endogen. Pengaruh dari cairan, apakah bersifat sementara atau menetap, atau dapat memiliki efek jenuh, yaitu menimbulkan efek awal sangat baik namun pada pemberian berikutnya hanya menimbulkan efek yang minimal. Hal ini masih perlu penelitian lebih lanjut.<sup>13,16,18</sup>

Jhanji dkk. membandingkan pemberian terapi cairan berdasarkan parameter *stroke volume* dengan parameter tekanan vena sentral. Hasilnya ialah

densitas mikrovaskular yang diperfusi masih dalam keadaan normal pada kelompok yang berdasarkan parameter *stroke volume*. Densitas perfusi menurun pada pasien yang diberikan terapi cairan berdasarkan parameter tekanan vena sentral. Gagal ginjal akut lebih banyak ditemui pada kelompok yang diberikan terapi dengan mengacu pada tekanan vena sentral. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Vellinga dkk, yang menemukan bahwa resusitasi yang menyebabkan peningkatan CVP >12 dapat menurunkan aliran mikrosirkulasi dan perfusi organ.<sup>6</sup>

Dalam kaitannya dengan jenis cairan, Dubin dkk dalam penelitiannya pada pasien sepsis, menunjukkan bahwa larutan HES 6% memiliki kemampuan rekrutmen mikrosirkulasi yang lebih baik dibandingkan dengan larutan salin.<sup>12</sup> Penelitian lain menyatakan pemberian HES berpotensi meningkatkan kejadian gangguan fungsi ginjal.<sup>6,7</sup>

Menurut persamaan *revised* Starling pemberian cairan pada kapiler yang normal akan dipengaruhi oleh perbedaan tekanan hidrostatis transendotel dan tekanan osmotik koloid plasma subglikokaliks. Pada tekanan kapiler yang sub-normal baik cairan koloid maupun kristaloid akan tetap berada di dalam intravaskular. Pada tekanan kapiler yang tinggi, pemberian cairan koloid dan kristaloid akan meningkatkan tekanan kapiler dan meningkatkan filtrasi cairan ke ekstra vaskular.<sup>14</sup>

Berdasarkan konsep awal sepsis pemberian cairan dini dapat memperbaiki mikrosirkulasi karena cairan akan cenderung berada di intravaskular akibat tekanan kapiler yang rendah. Pada keadaan ini jika tekanan kapiler dibuat mendekati normal, pemberian cairan akan menyebabkan hipervolemia dan peningkatan filtrasi cairan ke jaringan dan menyebabkan edema. Jika sepsis berlanjut kecenderungan cairan untuk “bocor” ke jaringan akan meningkat meskipun tekanan kapiler lebih rendah, karena pada kondisi sepsis terjadi vasoplegi dan peningkatan permeabilitas kapiler.<sup>15,16</sup>

Penelitian pada populasi pasca bedah jantung menunjukkan adanya peningkatan densitas mikrosirkulasi sublingual dan oksigenasi jaringan setelah transfusi satu hingga tiga unit sel darah merah. Pemberian transfusi darah efektif dalam meningkatkan transpor oksigen ke jaringan dengan meningkatkan hantaran sel darah merah ke mikrosirkulasi. Mekanisme yang terjadi ialah dengan

mengisi kapiler-kapiler yang masih kosong sehingga menurunkan jarak difusi oksigen ke sel-sel jaringan.<sup>6,17,18</sup>

Tidak pulihnya densitas mikrosirkulasi paska pemberian transfusi sel darah merah pada pasien sepsis adalah akibat rusaknya endotel dan glikokaliks mikrosirkulasi. Manfaat transfusi sel darah merah dalam mengkoreksi anemia pada tingkat mikrosirkulasi akan menurun. Sel darah merah yang sudah tersimpan lama memiliki deformabilitas yang buruk, karena kurangnya kandungan 2,3-*diphosphoglycerate* (2,3 DPG). 2,3 DPG memiliki kapasitas yang tinggi menangkap NO.

Vasopressor memiliki efek yang bervariasi. Perbaikan hipotensi yang berat tidak mengganggu perfusi mikrovaskular, namun vasopressor justru akan memperbaiki perfusi mikrovaskular. Vasopressor mampu mengembalikan perfusi organ dengan mengembalikan tekanan perfusi minimal. Pada sepsis, vasopressor dapat menghalangi terjadinya vasoplegia dan meningkatkan perfusi jaringan. Hal ini terjadi bila MAP awal kurang dari 60 - 65 mmHg. Sebaliknya pemberian vasopressor untuk meningkatkan MAP > 65 mmHg akan menurunkan aliran mikrosirkulasi.<sup>12</sup>

Kaitan filtrasi cairan ke jaringan dengan pemberian vasopressor merupakan pedang bermata dua. Norepinefrin dapat menurunkan tekanan kapiler melalui penurunan konstiksi arteriol, namun dapat juga meningkatkan tekanan kapiler akibat konstiksi vena. Penurunan tekanan kapiler dapat meningkatkan efek retensi volume akibat adanya tekanan onkotik glikokaliks. Sewaktu nilai tekanan kapiler tinggi seperti pada awal sepsis setelah resusitasi cairan pemberian vasopressor dapat menurunkan tekanan hidrostatis kapiler sehingga akan meningkatkan efek ekspansi volume. Dalam kondisi pasien sepsis yang belum diresusitasi cairan, pemberian vasopressor justru akan menurunkan tekanan kapiler lebih jauh lagi dan memperburuk hipoperfusi jaringan.<sup>11,12</sup>

Beberapa penelitian melaporkan bahwa dobutamin, milrinon dan levosimendan dapat meningkatkan perfusi mikrosirkulasi. Pengamatan oleh De Backer dkk. membuktikan efek mikrovaskular dobutamin bersifat independen terhadap hemodinamik sistemiknya. Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Hernandez

dkk. yang menyatakan bahwa dobutamin tidak memperbaiki mikrosirkulasi. Hingga saat ini, masih belum terdapat cukup bukti bahwa pemberian inotropik dapat memperbaiki mikrosirkulasi.<sup>8,11,17</sup>

Vasodilator berperan pada mikrosirkulasi karena mekanisme konstiksi-dilatasi lokal terlibat dalam regulasi aliran dan perekrutan kapiler. Pada penelitian dengan pemberian asetilkolin topikal dosis tinggi terjadi perbaikan mikrovaskular pada pasien sepsis berat. Spronk dkk. juga membuktikan pemberian nitrogliserin mampu memperbaiki mikrosirkulasi.<sup>11,12</sup>

Agen sedatif seperti propofol dan midazolam memiliki efek negatif terhadap mikrosirkulasi. Hal ini terlihat pada kondisi non septik. *Dexmedetomidine* memiliki efek yang sebaliknya, karena dapat memperbaiki defisit mikrovaskular. Pemberian antikoagulan seperti heparin, *antithrombin* dan *low weight molecul heparin* (LWMH) terbukti memperbaiki mikrosirkulasi. Perbaikan mikrosirkulasi ini bukan akibat efek antikoagulannya tetapi karena penurunan transisi dan adhesi trombosit, mencegah luruhnya glikokaliks dan memperbaiki reaktivitas endotel. Sampai saat ini penggunaan antikoagulan tidak disarankan dalam memperbaiki mikrosirkulasi.<sup>6,8,12</sup>

## SIMPULAN

Mikrosirkulasi masih merupakan misteri dalam ilmu terapi intensif. Sampai sekarang penggunaan piranti pemantau mikrosirkulasi masih belum rutin dilakukan di PICU. Sehubungan dengan hal tersebut belum terdapat terapi yang efektif dan spesifik dalam memperbaiki mikrosirkulasi. Tindakan resusitasi cairan yang cepat dan dalam volume yang besar merupakan salah satu faktor yang dapat memperbaiki mikrosirkulasi. Perbaikan parameter makrohemodinamik pada resusitasi cairan tidak linier dengan pulihnya mikrosirkulasi. Pulihnya mikrosirkulasi akan memberikan luaran pasien yang lebih baik terhadap morbiditas dan mortalitas pasien yang di rawat PICU. Perlu dilakukan monitoring makrohemodinamik dan perbaikan mikrosirkulasi dalam tatalaksana pasien di ruang intensif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fisfher JD, Nelson DG, Beyersdorf H, Satkowiak LJ. Clinical spectrum of shock in the pediatric emergency department. *Pediatr Emer Care*. 2010;26:622-5.
2. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003;112:793-9.
3. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, Kisson N, Thiruvengadamudayan V, Kasthuri RK. A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24:647-55.
4. Mandal M. Ideal resuscitation fluid in hypovolemia: The quest is on and miles to go. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2016;6:54-5.
5. Boldt J, Ince C. The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review. *Intensive Care Med*. 2010;36:1299-308.
6. Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Critical Care Research and Practice*. 2013; 1: 1-8.
7. Wester T, Haggblad E, Awan Z, Barratt-Due A, Kvernebo MS, Halvorsen PS, et al. Assessment of skin and tongue microcirculation reveals major changes in porcine sepsis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011; 31: 151-8.
8. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Annals of Intensive Care*. 2011; 1: 27-34.
9. 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;345:1368-72.
10. Sarnoff SJ, Berglund E. Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation*. 1954;9:706-18.
11. Gutierrez JA, Theodorou AA. Oxygen delivery and oxygen consumption in pediatric critical care. Dalam : Lucking S, Maffei FA, Tamburro RF, Thomas NJ. *Pediatric critical care study guide text and review*. Springer-Verlag. London. 2012. 19-38.
12. Pudjiadi AH. Resusitasi cairan: dari dasar fisiologis hingga aplikasi klinis. *Sari Pediatri*. 2017;24:409-16
13. Carcilo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30:1365-78.
14. Starling EH. *The Linacre Lecture on the Law of the Heart*. Given at Cambridge. London: Longmans, Green and Co. 1918.
15. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-olupot P, Akesh SO, dkk. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Eng J Med*. 2011;364:2483-95.
16. Marik PE. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patient. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2009;24:329-37.
17. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med*. 2009; 37: 2875-81.
18. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 1825-31.
19. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*. 2006; 130: 1579-95.
20. Legrand M, Klijn E, Payen D, Ince C. The response of the host microcirculation to bacterial sepsis: does the pathogen matter?. *J Mol Med*. 2010; 88: 127-33.
21. Charlton M, Sims M, Coats Tim, Thompson JP. The microcirculation and its measurement in



- sepsis. *Journal of Intensive Care Society* 2016; 0: 1-7.
22. Jacob M, Chappell D, Becker BF. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical Care*. 2016; 20: 319.
23. Burnstock G, Ralevic V. New insights into the local regulation of blood flow by perivascular nerves and endothelium. *Br J Plast Surg*. 1994; 47: 527-43.