

LAPORAN PENELITIAN

Hubungan antara Kelebihan Cairan dengan Meningkatnya Angka Mortalitas Pasien Sepsis yang Dirawat di Ruang *Intensive Care Unit* (ICU)

Mayang Indah Lestari, Yusni Puspita, Zulkifli, Endang Melati Maas

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/
Rumah Sakit Umum Pusat dr Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia

Abstrak

Terapi cairan merupakan landasan penting dalam merawat pasien kritis di *intensive care unit* (ICU), termasuk pasien sepsis. Terapi liberal dan *goal-directed* dianjurkan untuk mencapai tekanan arteri rata-rata lebih dari 65 mmHg pada tahap awal syok. Meskipun demikian, resusitasi cairan berlebihan meningkatkan tekanan hidrostatik mikrovaskular dan dapat menyebabkan akumulasi cairan interstitial. Resusitasi cairan yang memanjang berhubungan dengan kelebihan cairan dan meningkatkan mortalitas. Penelitian ini bertujuan untuk menilai seberapa besar hubungan antara kelebihan cairan dan angka mortalitas. Melalui studi *case control*, data dikumpulkan secara retrospektif dari Desember 2013 berdasarkan rekam medik di ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sampai jumlah sampel tercukupi. Subjek penelitian adalah pasien sepsis berat dan syok septik yang mendapat resusitasi *early goal directed therapy*. Enam puluh subjek yang memenuhi kriteria yang dibagi menjadi kelompok *survivors* dan *non-survivors*. Kelompok *non survivors* ditemukan lebih banyak dengan kelebihan cairan $\geq 10\%$ (73,3%) dibanding dengan kelebihan cairan $<10\%$ (26,7%). Sedangkan pada kelompok *survivors* ditemukan lebih banyak dengan kelebihan cairan $<10\%$ (66,7%) dibanding dengan kelebihan cairan $\geq 10\%$ (33,3%). Pasien sepsis berat dan syok septik yang memiliki kelebihan cairan $\geq 10\%$ mempunyai risiko kematian 5,5 kali lebih besar dibanding dengan kelebihan cairan $<10\%$.

Kata kunci: Kelebihan cairan, liberal, mortalitas, pasien sepsis

Observational Analytic Study: Fluid Overload Increases Mortality Rate of Sepsis Patients in Intensive Care Unit (ICU)

Abstract

Fluid therapy is an important cornerstone of treating critically ill patients in ICU, including sepsis patients. In early stage of shock, liberal and goal-directed therapy is mandated to achieve mean arterial pressure over 65 mmHg. Nevertheless, over resuscitation increases microvascular hydrostatic pressure and may promote interstitial fluid accumulation. Prolonged fluid resuscitation has a close relationship to fluid overload and high mortality rate. The aim of this study was to assess the relationship between fluid overload and mortality rate. The data were retrospectively collected using case control study since December 2013 based on medical records in ICU Dr Mohammad Hoesin General Hospital Palembang until the sample sufficient. Subjects included in this study were those who diagnosed as severe sepsis and septic shock who undergone early goal directed therapy for resuscitation. There were sixty subjects included for both survivors and non-survivors group. Non-survivors group have more fluid overload $\geq 10\%$ (73,3%) compared with $<10\%$ (26.7%). While survivors group have more fluid overload $<10\%$ (66.7%) compared with $\geq 10\%$ (33.3%). Severe sepsis and septic shock patients who have fluid overload $\geq 10\%$ has risk 5,5 times to death compared with $<10\%$.

Key words: Fluid overload, liberal, mortality, sepsis

Korespondensi: Mayang Indah Lestari, dr., SpAn, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moh. Hoesin Palembang, Sumatera Selatan, Jl. Nusa Raya Blok A4 No 27 Palembang, *Mobile* 081367360111/081532836011, *Email* indahmayang03@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis berhubungan dengan kerusakan endotel dan kebocoran kapiler. Cedera inflamasi akut merangsang pengeluaran mediator proinflamasi yang menimbulkan disfungsi mikrosirkulasi, kebocoran kapiler, dan syok distributif. Meskipun dalam tahap awal syok terapi liberal dan *goal-directed* dianjurkan, resusitasi yang berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan tekanan osmotik, onkotik maupun hidrostatik yang mencetuskan akumulasi cairan di interstisial, intravaskular dan intraselular. Kelebihan cairan ini secara independen dikaitkan dengan gangguan fungsi organ, hipertensi intra-abdominal (IAH), dan hasil terapi yang lebih buruk. Sebaliknya, strategi pembatasan cairan (konservatif) membatasi asupan cairan dan bahkan meningkatkan pengeluaran cairan dan hasil klinis yang lebih baik.^{1,2}

Resusitasi cairan yang cukup sangat penting untuk memperbaiki curah jantung, tekanan darah sistemik dan perfusi ginjal pada pasien dengan syok septik. Manajemen volume yang tepat membutuhkan pengetahuan tentang patofisiologi yang mendasari terjadinya penyakit, evaluasi status volume, pemilihan cairan yang tepat untuk mengganti volume yang hilang, dan pemeliharaan dan modulasi dari perfusi jaringan.

Larutan kristaloid yang direkomendasikan untuk manajemen awal pasien dengan atau berisiko *acute kidney injury* (AKI), dan juga pada pasien dengan sepsis dapat menambah kompartemen ekstraselular, tapi seiring berjalannya waktu karena pasien sakit kritis mengalami peningkatan kebocoran kapiler, cairan intravena akan meninggalkan sirkulasi dan mendistribusikan volume ekstraselular yang menyebabkan edema dan kelebihan cairan. Hasilnya menimbulkan jarak difusi dan perfusi oksigen, kerusakan struktur jaringan, obstruksi aliran darah kapiler, dan drainase limfatik, serta mengganggu interaksi antar sel yang dapat berkontribusi terhadap disfungsi organ progresif.³

Kelebihan cairan tidak hanya konsekuensi dari terapi cairan tetapi juga terjadi sekunder pada sepsis berat sebagai pelepasan faktor komplemen, sitokin dan prostaglandin, serta mikrosirkulasi organ diubah. Berdasarkan konteks ini, edema

dikaitkan dengan kombinasi dari peningkatan permeabilitas kapiler terhadap protein dan peningkatan tekanan hidrostatik transkapiler melalui pengurangan vasokonstriksi prekapiler.⁴

Saat ini semakin banyak bukti bahwa manajemen cairan memengaruhi kondisi pasien, baik itu saat kritis maupun seperti selama dan setelah operasi. Oleh karena itu, dari berbagai aspek yang berbeda, telah banyak yang menjadikan manajemen cairan sebagai fokus penelitian baik itu penelitian dasar maupun penelitian klinis selama beberapa tahun terakhir.^{5,6} Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kelebihan cairan dan angka mortalitas pasien sepsis berat dan syok septik yang dirawat di ICU.

Subjek dan Metode

Studi ini merupakan studi *case control*. Data dikumpulkan secara retrospektif dari Desember 2013 berdasarkan rekam medik di ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sampai jumlah sampel tercukupi. Subjek yang termasuk dalam studi ini adalah pasien yang terdiagnosa sepsis berat dan syok septik yang mendapat resusitasi *early goal directed therapy* (EGDT). Terdapat 60 subjek yang memenuhi kriteria yang dibagi menjadi kelompok *survivors* dan kelompok *non-survivors*. Kelebihan cairan (*fluid overload*) dihitung menggunakan rumus: (jumlah keseluruhan cairan masuk – jumlah keseluruhan cairan keluar) (L)/ berat badan saat masuk ICU (kg) x 100 dan dibagi menjadi kelompok kelebihan cairan $\geq 10\%$ dan $< 10\%$ Data dianalisis menggunakan tes χ^2 dengan *statistical program and service solution* (SPSS) versi 22.

Hasil

Berdasarkan karakteristik sosiodemografik didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada masing-masing variabelnya (tabel 1). Berdasarkan tabel 2 mengenai hubungan kelebihan cairan dan kejadian mortalitas didapatkan bahwa pasien-pasien yang dirawat di ICU dengan diagnosis sepsis berat dan syok septik yang memiliki kelebihan cairan $\geq 10\%$ mempunyai risiko kematian 5,5 kali lebih besar

Tabel 1 Karakteristik Sosiodemografik

Variabel	Kelompok		P
	<i>Survivors</i>	<i>Non-survivors</i>	
Usia (tahun)			
19–25	26,7%	6,7%	0,738
26–45	33,3%	13,3%	
46–59	26,7%	46,7%	
> 60	13,3%	33,3%	
Jenis kelamin			
Laki-laki	53,3%	53,3%	1,000
Perempuan	46,7%	46,7%	
Diagnosis			
Medikal	73,3%	53,3%	0,253
Surgical	26,7%	46,7%	

Tabel 2 Hubungan kelebihan cairan dan kejadian mortalitas

Kelebihan cairan	Kelompok		OR (95% CI) = 5,5
	<i>Survivors</i>	<i>Non-survivors</i>	
FO \geq 10%	73,3%	33,3%	
FO <10%	26,7%	66,7%	

Keterangan: Tes χ^2 , P= 0,028, FO = *Fluid overload*

dibanding dengan kelebihan cairan <10%.

Pembahasan

Suatu penelitian menunjukkan bahwa terapi cairan dini yang agresif, yaitu *early goal directed therapy* memberikan hasil yang lebih baik pada pasien dengan syok septik.⁷ Rasionalisasi dari strategi ini adalah dalam *onset* 6 jam, kejadian inflamasi akut seperti pada trauma, infeksi, luka bakar, sepsis, dan perdarahan mengeluarkan sitokin proinflamasi sistemik yang mengaktifasi *reticular endothelial system* (RES) dan *reactive oxygen species* (ROS). Hal ini menyebabkan disfungsi mikrosirkulasi seperti terjadinya vasodilatasi pembuluh darah, kebocoran kapiler, dan kehilangan autoregulasi. Fase ini dapat berlanjut menjadi syok distributif yang dapat menyebabkan hipotensi/hipovolemia/oliguria, depresi miokardial, edema interstisial, dan hipoksia jaringan serta meningkatkan kandungan laktat. Hal yang perlu diperhatikan pada *onset* ini adalah *mean arterial pressure* (MAP), laktat, diuresis, SvO₂, respons cairan, dan keseimbangan cairan.⁷

Namun, yang perlu diperhatikan ialah fase

berikutnya yaitu dalam *onset* 48–72 jam, dapat terjadi disfungsi organ. Fase ini terapi cairan yang digunakan adalah strategi konservatif. Hal yang perlu diperhatikan adalah respons terapi cairan serta keseimbangan cairan. Disfungsi organ dapat berlanjut menjadi syok reversal dan *unresolved shock*. Saat *unresolved shock* terjadi pengeluaran sitokin anti-inflamasi, kebocoran kapiler yang persisten, dan peningkatan kegagalan organ yang dapat menjadi *global increased permeability syndrome* yang menyebabkan kehilangan cairan dan dapat mengakibatkan kematian. Hal yang perlu diperhatikan pada *onset* ini adalah MAP, laktat, diuresis, *capillary leak indeks* (CLI), *stroke volume variation* (SVV), *pulse pressure variation* (PPV), *extravascular lung water indeks* (EVLWI), *intra-abdominal pressure* (IAP), fungsi ginjal, dan *balance* cairan.⁸

Suatu penelitian pada tahun 2012 menunjukkan bahwa kelebihan cairan yang diukur menggunakan CLI, EVLWI, IAP, dan keseimbangan cairan berkorelasi dengan disfungsi organ dan prognosis yang buruk.⁸ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa akumulasi cairan mempunyai hubungan dengan kejadian yang tidak diinginkan pada pasien yang kritis.¹⁰

Suatu penelitian mendapatkan *cut off point* persentase kelebihan cairan pada pasien yang menjalani hemofiltrasi sangat berkorelasi dengan efek yang buruk ialah sebesar 10%.¹¹ Penelitian yang dilakukan sebelumnya mengambil subjek pasien yang mendapatkan terapi penggantian ginjal atau semua pasien yang dirawat di ICU dan mendapatkan ventilasi mekanik. Penelitian ini lebih spesifik untuk pasien sepsis yang mendapatkan EGDT dan mendapatkan terapi cairan yang liberal.

Simpulan

Semakin berkurangnya kelebihan cairan, maka makin berkurang juga angka mortalitas. Monitoring keseimbangan cairan dapat mencegah berubahnya akumulasi cairan menjadi kelebihan cairan. Pemeliharaan homeostasis cairan atau pencegahan kelebihan cairan dapat dilakukan dengan menilai seluruh kebutuhan cairan pasien (nutrisi, obat-obatan, produk darah, dan lain-lain) dan menyesuaikan dengan volume tubuh; menilai kemampuan pasien untuk menjaga keseimbangan cairan; serta menilai data akumulasi cairan pasien yang terakhir.

Daftar Pustaka

1. Malbrain ML, Marik PE, Witters, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Regenmortel NV. Fluid overload, de-resuscitation and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *AIT Via Medica*. 2014;46:361–80.
2. Cordemans C, De laet I, Regenmortel NV, Schoonheydt K, Dits H, Huber W dkk. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals Intens Care*. 2012;2(Suppl 1):S1.
3. Backer DD, Cortes DO, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *virulence*. 2014;5(1):73–9.
4. Granado RC, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol*. 2016;17:1–9.
5. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools, and strategies. *Annals Og Intens Care*. 2011;1:1–8.
6. Stein A, Viera de Souza L, Belettina CB, Menegazzo WR, Viegas JR, Pereira EMC, dkk. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Crit Care* 2012;16:1–9.
7. 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.
8. Cordemans C, De laet I, Regenmortel NV, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, dkk. Fluid Management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals Intens Care*. 2012;2(Suppl 1):1–12.
9. Hilton AK, Pellegrino VA, Scheinkestel CD. Avoiding common problems associated with intravenous fluid therapy. *MJA*. 2008;189(9):509–13.
10. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler A, Paganini EP, dkk. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney International*. 2009;76:422–7.
11. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(12):1394–9.