



Capillary Leak Syndrome pada Pasien Sakit Kritis

Haizah Nurdin^{1,2*}, Jokevin Prasetyadhi¹

1. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
2. RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v43i1.408

ABSTRAK

Capillary leak syndrome (CLS) merupakan sindrom gangguan homeostasis cairan yang sering ditemukan pada penyakit kritis. Insiden sebenarnya dari sindrom kebocoran kapiler masih belum diketahui. Ciri utama CLS adalah permeabilitas kapiler yang mengakibatkan perpindahan cairan dan penurunan tekanan onkotik koloid. Tanda klinis CLS dapat mencakup ketidakstabilan hemodinamik, hipovolemia intravaskular, dan edema generalisata. Evaluasi kadar cairan ekstraseluler invasif dan non-invasif, penanda serum dan sistem penilaian CLS, indeks kebocoran pembuluh darah, dan mikroskop intravital dapat digunakan untuk mendiagnosis CLS. Penatalaksanaan CLS saat ini bertujuan untuk memperpendek durasi kebocoran kapiler, meningkatkan tingkat keberhasilan resusitasi, dan menghilangkan faktor predisposisi penyebab penyakit utama. Terapi CLS mencakup bantuan pernapasan, terapi cairan, peningkatan permeabilitas kapiler, *continuous blood purification*, menjaga *endothelial surface layer* (ESL), serta terapi eksperimental untuk stabilisasi endotel.

Kata Kunci: *Capillary leak syndrome*; endotel; glikokaliks; sepsis



Capillary Leak Syndrome in Critical Illness

Haizah Nurdin^{1,2*}, Jokevin Prasetyadhi²

1. Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
2. Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, Indonesia

*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v43i1.408

ABSTRACT

Capillary leak syndrome (CLS) is a fluid homeostasis disorder syndrome that is often found in critical illnesses. The true incidence of capillary leak syndrome remains unknown. The main characteristic of CLS is capillary permeability which results in fluid displacement and a decrease in colloid oncotic pressure. Clinical signs of CLS may include hemodynamic instability, intravascular hypovolemia, and generalized edema. Invasive and non-invasive evaluation of extracellular fluid levels, serum markers and CLS scoring systems, vascular leakage index, and intravital microscopy can be used to diagnose CLS. Current management of CLS aims to shorten the duration of capillary leak, increase the success rate of resuscitation, and eliminate predisposing factors that cause the main disease. CLS therapy includes respiratory assistance, fluid therapy, increasing capillary permeability, continuous blood purification, preserving the endothelial surface layer (ESL), as well as experimental therapy for endothelial stabilization

Keywords: Capillary leak syndrome; endothelial; glycocalyx; sepsis

PENDAHULUAN

Sindrom kebocoran kapiler/*capillary leak syndrome* (CLS) merupakan sindrom gangguan homeostasis cairan yang sering ditemukan pada penyakit kritis. Dalam praktik klinis, CLS biasanya didefinisikan sebagai perpindahan cairan berlebihan dari ruang intravaskular ke ruang ekstravaskular yang mengakibatkan hipovolemia intravaskular, pembentukan edema ekstravaskular, dan hipoperfusi, sehingga memerlukan resusitasi cairan lebih lanjut. Pertukaran cairan antara ruang intravaskular dan ekstravaskular sangat penting untuk menjaga homeostatis tubuh. Namun, gangguan yang dipicu oleh peradangan sistemik (misalnya sepsis) dapat menyebabkan timbulnya gejala CLS.¹ Pasien sakit kritis sering menunjukkan gejala hipovolemia intravaskular yang memerlukan resusitasi cairan dan menyebabkan keseimbangan cairan positif, edema, dan ketidakstabilan hemodinamik. Fenotip ini sering ditemukan dalam praktik klinis dan digambarkan sebagai CLS. Namun hingga saat ini, belum ada definisi konsensus untuk CLS. Meskipun beberapa penelitian telah menjelaskan mekanisme modulasi permeabilitas endotel, namun masih tidak ada kriteria diagnostik atau terminologi klinis yang tersedia untuk CLS. Masih belum jelas apakah CLS hanya mewakili epifenomena penyakit kritis atau perlu dianggap sebagai entitas patogen yang independen.²

CLS di ruang perawatan intensif (ICU) tidak hanya terbatas pada pasien sepsis, tetapi juga dapat ditemukan pada pasien setelah operasi *cardiopulmonary bypass*, anafilaksis, dan cedera termal. Terdapat beberapa penelitian yang membahas patofisiologi mengenai mekanisme yang terkait dengan CLS yakni ketika keadaan pro-inflamasi dapat meningkatkan permeabilitas endotel vaskular, integritas sambungan antar sel endotel menjadi terganggu dan terlepasnya glikokaliks. Untuk pencegahan dan tatalaksana CLS, pendekatan farmakologis eksperimental dapat digunakan untuk melemahkan mekanisme tersebut. Dihipotesiskan bahwa strategi baru untuk terapi tambahan sepsis harus berfokus pada permeabilitas endotel.²

DEFINISI

CLS atau disebut juga sebagai *vascular leak*

syndrome (VLS) atau penyakit Clarkson pertama kali dilaporkan oleh Clarkson *et al.* pada tahun 1960.^{3,4} Penyakit Clarkson juga dikenal sebagai *idiopathic capillary leak syndrome* (ICLS). CLS mengacu pada kondisi klinis yang ditandai dengan ekstrasvasi plasma reversibel dan kolaps pembuluh darah yang disebabkan oleh disfungsi endotel sementara.^{5,6} Ciri khas sindrom ini adalah paradoks klinis-biologis ganda (selama fase kebocoran) yang menghubungkan edema *pitting* difus dengan hipovolemia atau syok hipovolemik, dan hemokonsentrasi dengan hipoalbuminemia.⁷

Marx *et al.* mencirikan CLS sebagai ekstrasvasi cairan yang mengakibatkan edema dan hipoperfusi. Definisi CLS yang dikemukakan oleh Marx *et al.* menekankan tiga aspek utama: hipovolemia intravaskular meskipun telah dilakukan resusitasi cairan, edema seluruh tubuh, dan ketidakstabilan hemodinamik.⁸ Definisi ini dapat membantu membedakan sindrom ini dari kondisi lain dan manifestasi klinis yang serupa.¹

ETIOLOGI

Menurut perubahan tekanan osmotik internal dan eksternal pembuluh darah, air dan elektrolit dapat mengakses ruang jaringan secara bebas melalui penghalang kapiler dan protein plasma serta bahan lainnya sehingga tidak dapat berada dalam kondisi fisiologis normal. Tubuh dapat menyebabkan serangkaian manifestasi klinis CLS dalam keadaan patologis seperti trauma berat, sepsis, operasi setelah *cardiopulmonary bypass* (terutama pada bayi dan anak), cedera reperfusi, gigitan ular, cedera paru akut atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), luka bakar, efek toksik obat (IL-2 rekombinan dan docetaxel) dan sebagainya. Kondisi-kondisi tersebut akan menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dengan mengeluarkan bahan dengan berat molekul kurang dari 20×10^3 Da dan bahkan berat molekul 90×10^3 Da dalam kondisi serius.⁹

Penyakit selain sepsis yang dapat menyebabkan sindrom kebocoran kapiler antara lain sindrom kebocoran kapiler sistemik idiopatik, sindrom Engraftment, sindrom diferensiasi, sindrom hiperstimulasi ovarium, limfositosis hemofagositik (HLH), demam berdarah, penyakit autoimun, envenomasi gigitan ular, dan

keracunan risin. Obat-obatan seperti interleukin (IL), antibodi monoklonal tertentu, dan *gemcitabine* juga dapat menyebabkan sindrom kebocoran kapiler.¹⁰

EPIDEMIOLOGI

Insiden sebenarnya dari sindrom kebocoran kapiler masih belum diketahui. Kemungkinan besar banyak kasus kebocoran kapiler tidak dikenali dan diberi label sebagai sepsis kultur negatif atau disebabkan oleh patofisiologi lain seperti hipoalbuminemia. Banyak penyakit yang menyebabkan sindrom kebocoran kapiler tidak umum terjadi dan hanya sebagian kecil dari penyakit yang memiliki kondisi predisposisi akan mengalami kebocoran kapiler yang signifikan secara klinis.¹⁰ Meskipun tidak lebih dari 100 kasus CLS yang dilaporkan dalam literatur dari tahun 1960 hingga 2006, sifat tanda dan gejala yang tidak spesifik serta angka kematian yang tinggi selama episode dapat menyebabkan kurangnya diagnosis. Lima puluh kasus baru CLS dilaporkan dari tahun 2006 hingga 2011 menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kesadaran akan gangguan ini. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah sebesar ~75% dan kematian paling sering dikaitkan dengan kejadian CLS akut.¹¹ CLS merupakan sindrom yang berpotensi fatal karena angka kematian yang tinggi dilaporkan akibat syok parah. Menurut data registri penyakit Clarkson Eropa (EurêClark), tingkat kelangsungan hidup 5 dan 10 tahun masing-masing adalah 78% (n = 35) dan 69% (n = 17) pada 65 pasien yang menjalani *follow up*.³

PATOFISIOLOGI

Pemicu dan gambaran klinis utama

Mengingat bahwa hiperpermeabilitas endotel merupakan bagian penting dari respon tubuh terhadap infeksi, beberapa peneliti berhipotesis bahwa CLS dapat menjadi target pengobatan sepsis baru. Ciri utama CLS adalah permeabilitas kapiler yang mengakibatkan perpindahan cairan dan penurunan tekanan onkotik koloid dan sering diperburuk dengan resusitasi cairan berikutnya. Selain itu, pertimbangan patofisiologis yang penting adalah potensi efek berbahaya pada mikrosirkulasi jaringan yang penting untuk pengiriman oksigen ke jaringan.

Ketika cairan keluar dari pembuluh darah ini ke jaringan sekitarnya, hal ini meningkatkan jarak difusi antara kapiler dan sel. Implikasi sistemik dari CLS menggarisbawahi pentingnya strategi untuk mengurangi dampak buruk dari perpindahan cairan pada sistem organ utama, mempertahankan euvolemia intravaskular, dan memastikan oksigenasi yang memadai pada tingkat jaringan.¹

Kerusakan inflamasi pada *barrier* endotel

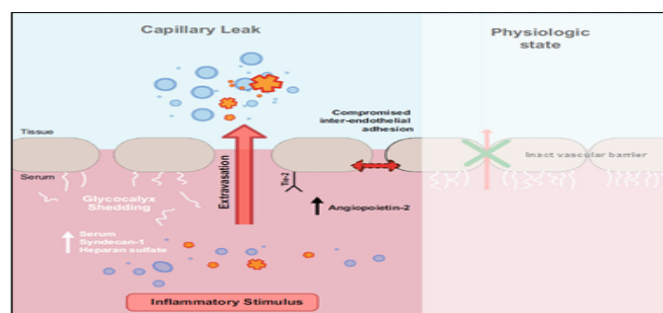
Mikrosirkulasi terdiri dari pembuluh darah berdiameter <100 µm (arteriol, kapiler, venula, dan mikrolimfatik). Mikrosirkulasi adalah tempat utama pelepasan oksigen darah ke jaringan dan bekerja sebagai sistem terintegrasi yang memastikan pengiriman oksigen jaringan cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen sel. Jenis sel utama dalam mikrovaskular adalah sel endotel (yang melapisi bagian dalam pembuluh darah), sel otot polos (yang terutama terdapat di arteriol), sel darah merah, leukosit, dan trombosit. Sel endotel memainkan peran sentral dalam mengontrol fungsi mikrosirkulasi, mengatur trombosis mikrovaskuler dan fibrinolisis, adhesi dan migrasi leukosit, tonus vasomotor, perdagangan sel dan nutrisi, serta permeabilitas dan rekrutmen kapiler.¹¹

Persentase neutrofil teraktivasi dengan penurunan deformabilitas dan peningkatan agregasi dapat dikarenakan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan peningkatan respons selama sepsis.¹² Leukosit ini menghasilkan spesies oksigen reaktif dan mediator inflamasi lain yang secara langsung mengganggu struktur mikrosirkulasi, seperti glikokaliks endotel (jaringan makromolekul kompleks yang terlibat dalam beberapa fungsi endotel). Stres oksidatif mengakibatkan perubahan struktur dan fisiologi glikokaliks endotel. Degradasi dan pelepasan glikokaliks yang terus-menerus menyebabkan sel-sel endotel terkena kerusakan oksidatif, menyebabkan hilangnya integritas *barrier* dan peningkatan permeabilitas paraseluler yang selanjutnya menyebabkan penurunan fungsi penghalang endotel. Peningkatan permeabilitas endotel menyebabkan kebocoran cairan dari ruang intravaskular dan edema jaringan. Akhirnya, akumulasi air dalam jaringan menyebabkan hipoksia jaringan karena peningkatan jarak difusi

antara kapiler fungsional dan menyebabkan buruknya kelarutan oksigen serta mengganggu perpidahannya dalam air.^{11,13}

Permeabilitas pembuluh darah fisiologis adalah proses yang dikontrol ketat dan sangat penting untuk fungsi tubuh secara keseluruhan. Namun, tingkat permeabilitas bervariasi tidak hanya pada kesehatan dan penyakit, namun juga spesifik untuk sistem organ dan kebutuhan metabolisme yang berbeda, sehingga mencerminkan kebutuhan biologis unik setiap organ. Endotelium adalah satu lapisan sel yang melapisi permukaan bagian dalam semua pembuluh darah. Luas permukaannya diperkirakan setara dengan lapangan sepak bola. Berbagai sub tipe endotel antara lain (berfenestrasi, non-fenestrasi, sinusoidal), memenuhi fungsi khusus dan spesifik organ. Endotel memainkan peran integral dalam beragam fungsi vaskular, menciptakan *interface* yang kompleks antara ruang ekstra dan intravaskular. Sel endotel secara detail berfungsi untuk mengatur permeabilitas melintasi endotel. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh kemampuannya untuk membentuk sambungan rapat, pengikat, dan celah yang memungkinkan terjadinya pertukaran ion, berbagai metabolit, dan faktor pengatur. Fungsi dinamis tersebut menandai aktivasi endotel sebagai ciri utama kebocoran kapiler. Selain itu, endotel vaskular bertindak sebagai penghalang semi-permeabel, mengendalikan pertukaran makromolekul dan cairan antara cairan interstitial dan darah. Kebocoran pembuluh darah dapat terjadi melalui dua jalur utama: jalur paraseluler dan transeluler.¹ Pada proses inflamasi, *barrier* endotel dapat terganggu integritasnya pada kondisi seperti infeksi (melalui *pathogen related molecular pattern* [PAMP]) atau cedera jaringan (melalui *damage-associated molecular*

pattern [DAMP]). Sel-sel endotel mengalami transformasi menjadi keadaan proinflamasi yang teraktivasi. Keadaan teraktivasi ini ditandai dengan produksi dan pelepasan berbagai protein yang disimpan dalam vesikel intraseluler yang dikenal sebagai badan Weibel – Palade. Ketika sel endotel diaktifkan, mereka melepaskan protein seperti faktor jaringan, *P-selectin*, faktor *von Willebrand*, interleukin, angiopoietin-2 (Ang-2) ke dalam aliran darah. Selain itu, sel endotel yang terstimulasi dapat memproduksi dan mendistribusikan sitokin pro-inflamasi ke dalam aliran darah yang memperkuat dan memperburuk reaksi inflamasi. Dalam keadaan fisiologis, hal ini bertujuan untuk menarik sel-sel kekebalan ke tempat infeksi atau kerusakan lokal. Jika diaktifkan secara sistemik, hal ini dapat menimbulkan konsekuensi yang merugikan. Sel endotel selanjutnya memproduksi kemoatraktan dan molekul adhesi, sehingga mendorong pergerakan leukosit menuju jaringan yang meradang. Dalam proses inflamasi lokal, peningkatan kebocoran pembuluh darah mendukung proses perdagangan sel darah dan ekstravasasi makromolekul ke lokasi tersebut. Pada tingkat lokal, respons ini bermanfaat untuk mengatasi peradangan dan memfasilitasi perbaikan jaringan di lokasi infeksi tertentu. Namun, ketika respons pro-inflamasi meningkat ke tingkat sistemik, hal ini dapat menyebabkan gangguan fungsi penghalang endotel secara luas. Hal ini dapat menyebabkan CLS dengan perpindahan cairan yang relevan, hipotensi, hipovolemia intravaskular dengan kebutuhan resusitasi cairan dan pembentukan edema. Hingga saat ini terdapat sedikit informasi tentang resolusi disfungsi endotel ketika pemicu inflamasi mereda, sehingga menyebabkan penyelidikan di masa depan.¹



Gambar 1. Patofisiologi *capillary leak syndrome*.¹

Mekanisme dalam mempertahankan adhesi antar endotel

Salah satu jalur yang teridentifikasi yang penting bagi regulasi adhesi antar endotel dan permeabilitas vaskular adalah sumbu pensinyalan angiopoietin-Tie2. Jalur ini melibatkan reseptor Tie2, tirosin kinase kelas dua yang hampir secara eksklusif diekspresikan oleh sel endotel, dan ligan terkaitnya, yaitu angiopoietin 1 (Ang-1) dan Ang-2. Dalam kondisi fisiologis normal, Tie2 diaktifkan secara signifikan, sehingga menghambat faktor transkripsi FoxO1 yang bertanggung jawab untuk menyalin (*copy*) gen Ang-2. Namun, selama inflamasi, Ang-2 bersifat antagonis terhadap Tie2 yang mengganggu proses penghambatan dan memungkinkan Foxo1 memproduksi lebih banyak Ang-2. Aktivasi Tie2 selama vaskular dalam kondisi tenang dapat memicu kaskade sinyal yang memperkuat sitoskeleton endotel melalui penghambatan GTPase kecil seperti RhoA. Namun, efek perlindungan ini tidak ada selama inflamasi karena penghambatan Tie2 yang diinduksi oleh Ang-2 menghasilkan produksi molekul adhesi dan memfasilitasi migrasi sel kekebalan ke dalam jaringan yang mengalami inflamasi. Lapisan kompleksitas lain baru-baru ini ditambahkan ke dalam konsep ini, karena telah diamati bahwa tidak hanya aktivasi tetapi juga ekspresi Tie2 dapat diubah secara parah selama peradangan sistemik. Secara mekanis, hal ini dapat diatasi sebagai proses pelepasan proteolitik dari ektodomain Tie2 oleh matriks metalloproteinase (MMP).¹

Dalam keadaan istirahat, sel-sel mesenkim (sebagian besar perisit) mengeluarkan Ang-1 yang bertindak sebagai stimulan untuk Tie2 melalui fosforilasinya, sehingga meningkatkan kelangsungan hidup sel-sel endotel dan menjaga stabilitas pembuluh darah dengan meningkatkan adhesi sel antar endotelnya. Sebaliknya, Ang-2 yang disimpan dalam badan Weibel-Palade endotel bertindak sebagai penghambat interaksi Ang1-Tie2 yang secara efektif mengurangi aktivasi reseptor Tie2. Ketika sitokin inflamasi merangsang sel endotel, Ang-2 dilepaskan dari penyimpanannya di dalam sel yang menyebabkan penonaktifan autokrin pada reseptor Tie2 (suatu proses yang semakin intensif dengan pelepasan ektodomain Tie1). Telah diamati bahwa kadar Ang-2 meningkat

tajam dalam beberapa jam setelah timbulnya sepsis pada pasien dan peningkatan kadar ini dikaitkan dengan hasil yang merugikan disertai peningkatan angka kematian.¹

Selain sepsis, ketidakseimbangan angiopoietin telah dikaitkan dengan dampak negatif pada berbagai kondisi seperti hantavirus, virus dengue, influenza, malaria, dan inflamasi steril akibat operasi ekstensif dan/atau trauma. Hal ini menggarisbawahi potensi sumbu Ang/Tie2 sebagai target terapi dalam berbagai kondisi peradangan sistemik. Penelitian lebih lanjut mengenai modulasi jalur kritis ini dapat membuka pintu bagi strategi terapi baru untuk peradangan sistemik.¹

Syndecans, terdiri dari Syndecan-1 hingga -4 merupakan proteoglikan transmembran yang penting dalam integritas penghalang endotel, terutama pada kondisi inflamasi. Proteoglikan ini berinteraksi dengan berbagai ligan, memengaruhi adhesi sel, angiogenesis, dan inflamasi. Syndecan-1 dan -4 sangat penting untuk diperhatikan karena mengatur respons inflamasi dalam kondisi cedera miokard dan sepsis. Syndecan-2 merespons rangsangan inflamasi pada beberapa tipe sel yang selanjutnya menekankan peran syndecans dalam inflamasi. Syndecan-1 dan -4 sangat penting dalam ekstravasasi leukosit, adhesi dan migrasi untuk menyeimbangkan inflamasi. Syndecan-1 juga mengontrol adhesi leukosit ke endotel dimana penting untuk regulasi peradangan. Syndecan-3 meskipun kurang diteliti dibandingkan dengan jenis lain, namun memiliki keterlibatan dalam fungsi endotel di berbagai lapisan pembuluh darah dan mempengaruhi angiogenesis dan permeabilitas pembuluh darah.^{1,14}

Pelepasan glikokaliks

Glikokaliks endotel (eGC) merupakan lapisan molekul gula pada permukaan bagian dalam endotel vaskular yang sangat penting untuk menjaga stabilitas pembuluh darah, homeostasis cairan, dan berfungsi sebagai pelindung canggih terhadap inflamasi dan koagulasi. Perisai molekuler yang sangat dinamis ini kini dipandang sebagai pemain penting dalam patofisiologi sepsis dan telah terbukti terganggu dalam berbagai prosedur pembedahan.¹

Dalam perjalanan sepsis, degradasi glikokaliks terjadi melalui dua mekanisme "*shedase*" yang

saling terkait. Mekanisme ini berkaitan dengan pemecahan glikosaminoglikan dan pembelahan intiproteoglikan. Penelitian telah mengidentifikasi domain ekstraseluler glikosaminoglikan dan proteoglikan yang bersirkulasi pada sepsis menunjukkan bahwa komponen ini dilepaskan dari glikokaliks, sehingga berkontribusi terhadap penipisan dan degradasinya. Salah satu pemain utama dalam proses degradasi ini adalah enzim yang dikenal sebagai heparanase-1, satu-satunya enzim mamalia yang teridentifikasi mampu mendegradasi polisakarida heparan sulfat menjadi oligosakarida rantai pendek. Heparanase-1 diaktifkan selama sepsis dan berkontribusi signifikan terhadap degradasi glikokaliks. Peran degradasi heparan sulfat pada sepsis yang dimediasi oleh heparanase-1 telah diperkuat melalui berbagai studi praklinis dan klinis. Pada saat yang sama, pasien sepsis mengalami defisiensi yang relevan dari heparanase-1 endogen yang disebut heparanase-2. Disekuilibrium ini dapat menjadi target terapi baru.¹

Elemen penting lainnya dari glikokaliks adalah hyaluronan. Hyaluronan memainkan peran penting dalam menjaga stabilitas struktural glikokaliks, terutama melalui kemampuannya membentuk kompleks dengan protein dan glikosaminoglikan tersulfasi lainnya. Pada sepsis, pasien yang mengalami peningkatan kadar hyaluronan serum menunjukkan peningkatan degradasinya. Mekanisme pasti degradasi hyaluronan pada sepsis masih belum jelas dan hal ini masih menjadi penelitian aktif. Meskipun masih sedikit pemahaman mengenai perilaku kondroitin sulfat, dermatan sulfat, dan keratan sulfat selama sepsis, terdapat hipotesis bahwa proteoglikan yang membawa glikosaminoglikan ini dikeluarkan dari glikokaliks endotel selama kondisi parah ini. Namun, mekanisme pasti dari proses pelepasan ini dan identifikasi enzim yang terlibat masih menjadi pertanyaan. Proses yang lebih rumit adalah ektodomain proteoglikan yang juga dilepaskan dari glikokaliks endotel selama sepsis. Hal ini sebagian besar dimediasi oleh sekelompok enzim yang dikenal sebagai MMP dan anggota keluarga A Disintegrin dan Metalloproteinase (ADAM). Enzim-enzim ini mampu memecah proteoglikan dari glikokaliks endotel dan konsentrasi plasmanya berkorelasi

dengan tingkat keparahan sepsis.¹

Kelebihan cairan

Tubuh manusia mengandung berbagai kompartemen cairan, baik intravaskular maupun ekstraseluler. Pergeseran cairan trans-endotel diatur oleh sawar vaskular selain gaya hidrostatis dan onkotik, seperti yang dijelaskan oleh persamaan Starling yang telah direvisi. Pada organ yang sehat, peningkatan permeabilitas dan pergerakan protein dan cairan plasma bersifat sementara dan menurun setelah faktor perangsang dihilangkan. Edema biasanya dianggap sebagai konsekuensi dari filtrasi ke luar yang didorong oleh tekanan di kapiler yang sebagian dibalik oleh reabsorpsi cairan di ujung vena melalui gradien tekanan onkotik. Bertentangan dengan perspektif tradisional, teori-teori yang lebih baru mengusulkan bahwa filtrasi bersih terus menerus adalah hal yang fisiologis di sebagian besar jaringan kapiler. Selain peningkatan gradien tekanan, edema juga dapat disebabkan oleh keadaan hiponotik, perubahan permeabilitas, dan gangguan sistem limfatik.¹

Kelebihan cairan, yang terdiri dari cairan seluruh tubuh, yaitu cairan ekstra dan intravaskular dapat merugikan dan berhubungan dengan hasil negatif pada pasien yang sakit kritis. Hal ini dikaitkan dengan perpanjangan durasi penggunaan ventilasi mekanis, peningkatan angka cedera ginjal akut, terapi penggantian ginjal, masa rawat ICU yang lebih lama, dan peningkatan risiko komplikasi infeksi. Selain itu, kelebihan cairan dapat memicu hipertensi intra-abdomen pada pasien ICU.¹

Meskipun bukti langsung mengenai CLS dan dampaknya terhadap hasil pasien masih kurang, hasil buruk yang terdokumentasi terkait kelebihan cairan sangat menggarisbawahi pentingnya mengeksplorasi lebih jauh permeabilitas endotel yang berlebihan di ICU. Penelitian di masa depan dalam bidang ini dapat sangat mempengaruhi strategi penatalaksanaan dan berpotensi meningkatkan hasil bagi pasien yang sakit kritis. Secara terapeutik, cairan IV mungkin hanya memberikan efek sementara pada hemodinamik karena waktu paruh dan fitur fisiologisnya yang cukup bebas melewati sawar pembuluh darah. Diperkirakan kurang dari 5% kristaloid yang diinfuskan dapat tertinggal di

pembuluh darah setelah 1 jam.¹

Adanya hipovolemia disertai edema perifer merupakan skenario yang berlawanan dengan teori sehingga sering membingungkan dokter. Cairan dalam ruang antar sel dapat dikategorikan menjadi dua jenis: cairan tidak terikat dan cairan yang merupakan bagian dari fase gel. Fase gel terdiri dari struktur seperti kisi yang terdiri dari kolagen dan berbagai protein matriks berserat lainnya. Cairan biasanya bebas bergerak antara ruang interstisial dan plasma. Pasca penyaringan, cairan ini dialirkan kembali ke sistem peredaran darah melalui jaringan limfatik. Namun kondisi patologis dan obat-obatan tertentu dapat mengganggu keseimbangan ini. Pada kondisi inflamasi seperti sepsis, aliran balik cairan dari ruang interstisial menuju plasma dapat terhambat secara signifikan, sehingga menyebabkan tiga serangkai karakteristik yaitu volume darah rendah, kadar albumin rendah, dan edema perifer. Bahkan penggunaan anestesi umum tanpa ventilasi mekanis telah diamati menyebabkan akumulasi cairan kristaloid yang sebelumnya diinfus. Untuk memahami kinetika cairan, perlu dilakukan integrasi data dari berbagai bidang, antara lain fisiologi cairan interstisial, patologi limfatik, dan inflamasi. Penting untuk dipahami bahwa komposisi elektrolit dari sebagian besar kristaloid tidak mempengaruhi kinetika cairan secara signifikan dan akibatnya memiliki efek terbatas pada tekanan cairan interstisial.¹

DIAGNOSIS

Tanda klinis CLS dapat mencakup ketidakstabilan hemodinamik, hipovolemia intravaskular, dan edema generalisata. Hal yang paling jelas terlihat oleh dokter di samping tempat tidur adalah edema pitting sistemik, namun kejadian efusi di rongga dada dan abdomen, edema paru non-kardiogenik, dan pembengkakan usus dapat menyebabkan hasil yang lebih buruk. Meskipun terdapat berbagai metode untuk mengukur edema perifer mulai dari penilaian klinis hingga USG dan modalitas pencitraan canggih lainnya, namun masih belum ada pedoman standar untuk pengaturan perawatan kritis. Metode yang paling umum adalah tes *pitting* subjektif, dimana tingkat keparahan edema dinilai berdasarkan kedalaman lubang dan waktu pemulihan kulit.

Pendekatan konvensional ini meskipun cepat dan digunakan secara luas, tapi kurang memiliki objektivitas dan keandalan yang diperlukan untuk penilaian kritis.¹

Kriteria diagnostik CLS yang umum digunakan adalah: 1) Penurunan tekanan vena sentral (CVP) (<5 cm H₂O); 2) Tidak ada penurunan nyata dari volume spesifik sel darah merah (hematokrit); 3) Penurunan albumin serum secara signifikan (<25 g/L); 4) Edema umum progresif, penambahan berat badan atau disertai efusi dada, perikardial dan peritoneum; 5) Indeks oksigenasi menurun dan rontgen menunjukkan perubahan eksudatif pada interstisial paru. Kriteria eksklusi: Pasien sakit kritis setelah pemulihan cairan dan dipastikan dengan gejala jantung, hati, edema nefrogenik, edema paru neurogenik, syok hemoragik dan septik.⁹

Manifestasi klinis

Pasien dengan bentuk CLS akut klasik dengan cepat mengalami syok dan edema akibat ekstrasvasasi plasma (hingga 70% dari total volume plasma). Syok dan edema dapat terjadi tanpa adanya gejala sebelumnya atau mungkin terjadi setelah gejala kelemahan umum; kelelahan; mialgia; dan kadang-kadang demam, muntah, sakit perut, muka memerah, dan diare. Istilah periode syok dan edema ini disebut fase kebocoran. Hipotensi biasanya berlangsung selama 1 sampai 3 hari dan disertai dengan cairan interstisial yang masif, terutama pada batang tubuh dan ekstremitas. Edema visceral (efusi pleura dan perikardial) biasanya tidak ditemukan. Gejala-gejalanya segera membaik ketika gejala mulai muncul, dengan rekrutmen cairan dalam jumlah besar dari jaringan ke dalam sirkulasi dan diuresis ketika fungsi penghalang kapiler tampak pulih. Fase ini disebut fase pasca kebocoran. Pasien yang meninggal karena CLS paling sering terjadi pada fase pasca kebocoran yaitu pada edema paru yang disebabkan oleh remobilisasi cairan yang cepat yang mungkin diperburuk oleh tingginya volume cairan yang diberikan untuk mencegah syok selama fase kebocoran. Namun, pasien juga dapat meninggal karena kegagalan organ akibat iskemia karena hipovolemia selama fase kebocoran, sehingga memerlukan keseimbangan antara pemberian cairan intravena yang cukup untuk mencegah hipoperfusi organ dan resusitasi cairan yang

berlebihan. Keduanya dapat berkontribusi terhadap edema paru pasca kebocoran dan menyebabkan sindrom kompartemen otot dan rhabdomyolysis pada fase kebocoran. Pasien juga berisiko mengalami tromboemboli vena, karena stasis vena akibat hipovolemia dan hiperviskositas akibat hemokonsentrasi berat.⁶ Pada fase pasca kebocoran CLS, ada dua cara terjadinya refluks cairan interstisial. Ketika diserap kembali dari kapiler vena dan dialirkan ke atrium kanan melalui limfatik sehingga secara bertahap permeabilitas kapiler kembali normal dan volume darah cenderung pulih. Kebocoran protein plasma ke organ tidak dapat kembali ke kapiler dan tekanan osmotik koloid dalam cairan jaringan masih tinggi karena permeabilitas kapiler normal. Edema pada pasien akan sulit hilang dengan kadar albumin serum yang normal dan terkadang dapat bertahan lebih lama. Jika terus memberikan banyak cairan pada saat ini, maka edema paru akut, atrofi alveolar, hambatan difusi gas, peningkatan pirau darah arteri dan vena, dan penurunan tekanan parsial oksigen arteri akan terjadi. Peningkatan cepat pada preload jantung akan menyebabkan kegagalan ventrikel kiri akut dengan mudah dan menyebabkan penyakit berulang. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa edema paru yang terjadi pada masa pemulihan lebih banyak dibandingkan pada kebocoran akut. Oleh karena itu, pemberian terapi rehidrasi harus dilakukan dengan dasar pemantauan hemodinamik jika kondisi memungkinkan.⁹

Evaluasi kadar cairan ekstraseluler non-invasif
Bioelectrical impedance analysis (BIA) atau analisis impedansi bioelektrik menawarkan pendekatan non-invasif untuk mengukur kandungan air di dalam dan di luar sel.¹⁵ Metode ini mengukur impedansi akibat perbedaan konduktivitas listrik pada jaringan biologis yang berbeda seperti otot dan lemak. Mengingat konduktivitas listrik berkorelasi dengan kandungan elektrolit dan/atau air, BIA dapat memberikan evaluasi kuantitatif terhadap kandungan air dalam tubuh, serta massa lemak dan otot.¹

Dalam penelitian sebelumnya oleh Marx *et al.* pada pasien yang sakit kritis, air ekstraseluler yang diperoleh menggunakan BIA berkorelasi baik dengan pengukuran invasif kandungan air

ekstraseluler. Pasien dengan peningkatan rasio air ekstraseluler pada hari ketiga di ICU menunjukkan kemungkinan lebih tinggi mengalami komplikasi pasca operasi dan kematian di rumah sakit. Dalam penelitian terbaru yang dilakukan pada pasien yang menjalani operasi debulking multivisceral, kandungan cairan toraks yang dinilai melalui kardiometri elektrik ditemukan terus meningkat hingga hari ketiga pasca operasi dan tetap meningkat hingga keluar dari rumah sakit. Perubahan status cairan yang berkepanjangan ini menunjukkan bahwa analisis impedansi bioelektrik yakni metrik seperti isi cairan toraks dapat memberikan informasi yang berbeda mengenai perubahan volume dan hubungannya dengan komplikasi pasca operasi. Oleh karena itu, pengukuran non-invasif ini dapat menjadi alat yang efektif untuk mengelola status volume, menyesuaikan terapi lebih lanjut, dan meningkatkan prognosis pasien di ICU.¹

Penanda serum dan sistem penilaian CLS

Dalam studi prospektif Wollborn *et al.* yang meneliti tentang karakteristik umum CLS dalam kelompok pasien sakit kritis yang heterogen. Mereka menggunakan berbagai teknik pengukuran, mulai dari BIA non-invasif hingga analisis biomarker serum, untuk membedakan pasien dengan CLS dari pasien tanpa CLS. Temuan ini menunjukkan bahwa biomarker spesifik yang sebelumnya diidentifikasi dalam patofisiologi CLS khususnya Ang-2, di mana menunjukkan konsentrasi yang jauh lebih tinggi pada pasien CLS. Penanda lain dari integritas endotel, seperti molekul sambungan antar endotel VE-cadherin dan penanda glikokaliks seperti syndecan-1 juga meningkat pada pasien CLS. Dalam pemodelan statistiknya, Wollborn *et al.* memperoleh sistem penilaian ("*CLS-Score*") yang melibatkan tujuh parameter: ekogenitas ultrasonografi untuk menentukan derajat edema, skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) untuk menentukan tingkat keparahan penyakit, Ang-2, syndecan-1, ICAM-1, laktat, dan sitokin proinflamasi interleukin-6. Dengan menggabungkan komponen-komponen ini, skor ini bertujuan untuk memberikan alat diagnostik yang lebih obyektif untuk CLS. Banyak dari ciri-ciri yang teridentifikasi baru-baru ini direproduksi dalam sebuah penelitian pada pasien bedah jantung.^{1,2}

Indeks kebocoran pembuluh darah

Sebagai pendekatan langsung dan efektif dalam mengukur kebocoran pembuluh darah pada pasien yang menderita sepsis, Chandra *et al.* mengembangkan indeks kebocoran vaskular pada tahun 2022.¹⁶ Indeks kebocoran vaskular dihitung menggunakan rumus yang mempertimbangkan perubahan tingkat hematokrit pada dua titik waktu berbeda selama pemberian cairan dan volume bersih cairan yang diberikan. Intinya, indeks kebocoran vaskular menunjukkan korelasi antara jumlah cairan yang diinfus dan perubahan hematokrit, sehingga memberikan indikasi jumlah cairan yang tersisa atau keluar dari ruang pembuluh darah. Korelasi ini dinormalisasikan untuk memperhitungkan perbedaan volume darah setiap pasien. Hasilnya kemudian dikalikan 1000 untuk memudahkan interpretasi. Dengan menggunakan database ICU yang besar, analisis para peneliti mengungkapkan bahwa nilai indeks kebocoran vaskular yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian di rumah sakit. Selain itu, pasien dengan nilai indeks kebocoran vaskular yang tinggi berisiko lebih besar mengalami penumpukan cairan. Keterbatasan dari indeks kebocoran vaskular adalah tidak dapat membedakan antara efek kebocoran pembuluh darah dengan vasodilatasi atau vasokonstriksi yang terjadi bersamaan, terutama pada sisi vena yang menyebabkan peningkatan atau penurunan volume vena dan dengan demikian juga mengubah hematokrit.^{1,16}

Penilaian kadar cairan invasif

Di antara alat diagnostik yang lebih invasif, penggunaan termodilusi transpulmoner tidak hanya memberikan pendekatan untuk pemantauan hemodinamik, namun juga untuk memperkirakan status cairan pasien. Air paru ekstravaskular didefinisikan sebagai volume cairan di luar pembuluh darah paru, di dalam ruang interstitial, dan alveolar. Termodilusi transpulmoner (misalnya, dengan penggunaan sistem PiCCO™) dapat membantu dalam diagnosis klinis dan pengambilan keputusan. Telah diamati bahwa peningkatan air paru ekstravaskular dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada pasien ICU. Hubungan ini berlaku untuk pasien sindrom gangguan pernapasan akut dan pasien sakit kritis tanpa

sindrom gangguan pernapasan akut, di mana luas air paru ekstravaskular dijadikan sebagai indikator tingkat keparahan penyakit. Penting untuk dijelaskan bahwa air paru ekstravaskular merupakan ukuran akumulasi air ekstravaskular dan bukan merupakan indikator langsung permeabilitas. Indeks Permeabilitas Vaskular Paru (PVPI) dapat membedakan apakah peningkatan air paru ekstravaskular mungkin disebabkan oleh peningkatan permeabilitas pada PVPI. Perlu dicatat bahwa patologi spesifik paru dapat menyebabkan peningkatan air paru ekstravaskular, karena peningkatan permeabilitas lokal di paru yang belum tentu mencerminkan kebocoran pembuluh darah sistemik.¹

Pemantauan kerusakan endotel dan mikrosirkulasi

Mikroskop intravital yang memanfaatkan *sidestream darkfield* atau pencitraan darkfield insidental semakin populer untuk menilai mikrosirkulasi sublingual. Mikroskop intravital merupakan metode non-invasif yang memvisualisasikan sel darah merah di dalam mikrovaskular dengan cahaya yang dipancarkan oleh probe dioda pemancar cahaya kemudian dipantulkan oleh hemoglobin. dan terdeteksi oleh kamera khusus. Teknik ini memfasilitasi perkiraan kepadatan pembuluh darah total, kepadatan perfusi vaskuler, proporsi perfusi vaskuler, dan indeks aliran mikrovaskuler yang biasanya dinilai melalui analisis komputer *offline*.¹

Selain itu, pencitraan mikroskop intravital sel darah merah berfungsi sebagai penanda perfusi mikrovaskuler, sedangkan pengukuran daerah batas perfusi memberikan penanda tidak langsung untuk dimensi *barrier* glikokaliks endotel. Penelitian telah menunjukkan hubungan antara daerah batas perfusi dan keberadaan sel darah merah dalam sirkulasi mikrovaskuler. Metode ini lebih lanjut mengungkapkan bahwa perubahan aliran darah mikrovaskuler sublingual lazim terjadi pada pasien sepsis, dengan tingkat keparahan kelainan aliran darah berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Namun, teknik ini mempunyai keterbatasan dan rendahnya kemampuan reproduksi dari tiga parameter mikrosirkulasi sublingual (densitas pembuluh darah, pengisian sel darah merah, dan

wilayah batas perfusi) yang diperkirakan dengan pencitraan *sidestream dark-field* masih menjadi topik diskusi. Penelitian terbaru menunjukkan tidak ada manfaat terhadap kelangsungan hidup dengan menggunakan mikroskop intravital dalam pengambilan keputusan klinis pada pasien yang mengalami syok.¹

DIAGNOSIS BANDING

Manifestasi CLS sedang hingga berat seringkali tidak dapat dibedakan dengan sepsis dan syok septik. Oleh karena itu, terapi antimikroba empiris umumnya diperlukan pada pasien yang diduga menderita sindrom kebocoran kapiler. Syok anafilaksis juga merupakan diagnosis banding dari kolaps hemodinamik akut dan harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding CLS. Yang terakhir, angioedema hereditas, angioedema didapat (defisiensi inhibitor C1), serta sindrom Gleich (angioedema dengan eosinofilia) dapat muncul dengan edema pada kulit, saluran napas bagian atas, dan saluran cerna dan sering disalahartikan sebagai sindrom kebocoran kapiler.¹⁰

Diagnosis banding sindrom kebocoran kapiler dapat diklasifikasikan dalam 3 subkelompok. Yang pertama dalam konteks sindrom edematous ± hipovolemia: sindrom nefrotik, enteropati eksudatif, sindrom vena cava superior, angioedema yang dimediasi bradikinin, sindrom Gleich, sindrom TAFRO (trombositopenia, anasarca, demam, fibrosis retikulin pada sumsum tulang, disfungsi ginjal, organomegali) dan sindrom POEMS (polineuropati, organomegali, endokrinopati, protein M, perubahan kulit). Yang kedua dalam konteks syok mendadak dan tidak dapat dijelaskan: sepsis/syok septik, sindrom syok toksik, anafilaksis, pankreatitis akut berat, limfositosis hemofagositik, tumor karsinoid, mastositosis, feokromositoma. Subkelompok ketiga yaitu dalam konteks peningkatan hemoglobin dan hemokonsentrasi: polisitemia vera.⁷

Tatalaksana

Saat ini banyak penelitian mengenai terapi CLS yang belum memberikan pengobatan khusus. Penatalaksanaan ini bertujuan untuk memperpendek durasi kebocoran kapiler, meningkatkan tingkat keberhasilan resusitasi, dan menghilangkan faktor predisposisi penyebab

penyakit utama.⁹

Bantuan pernapasan

Pada CLS, karena sejumlah besar cairan di kapiler bocor ke interstisial paru sehingga menyebabkan komplians paru, maka peningkatan resistensi saluran napas, penurunan fungsi ventilasi, dan hipoksemia berat dapat terjadi. Ventilasi mekanis meningkatkan kepatuhan paru dan rasio ventilasi atau perfusi, menurunkan resistensi saluran napas, meningkatkan oksigenasi, dan mengurangi efusi paru dengan meningkatkan tekanan ekspirasi akhir positif. Ventilasi mekanis dapat secara efektif meningkatkan suplai oksigen ke jaringan dan organ serta sangat membantu dalam memperbaiki lingkungan tubuh dan pengobatan penyakit primer.⁹

Terapi cairan

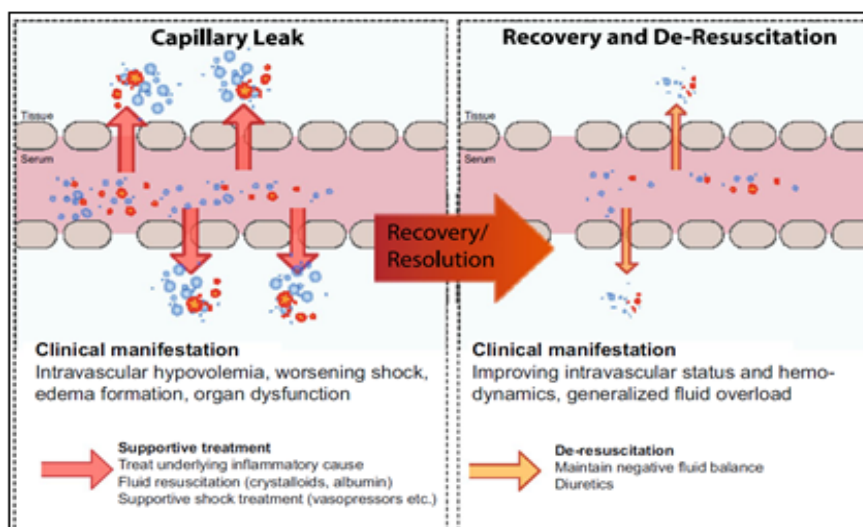
Poin kunci terapi cairan pada CLS adalah menjaga volume sirkulasi darah yang efektif dan menghindari syok. Untuk jangka waktu lama, pengobatan kristaloid atau koloid masih kontroversial bagi pasien CLS. Dengan permeabilitas kapiler pasien yang besar dan berat molekul kristaloid yang kecil, sebagian besar kristaloid dapat bocor ke ruang interstisial dan kemudian edema sistemik meningkat setelah infus. Oleh karena itu, harus membatasi volume kristaloid serta menghindari edema interstisial dan pembengkakan sel yang disebabkan oleh kristaloid yang berlebihan untuk memastikan volume sirkulasi darah yang efektif. Selain itu, perlu pencegahan pada peningkatan edema paru, efusi perikard, dan rongga perut serta kerusakan organ tambahan. Koloid *hydroxyethyl starch* (HES) sebagai penghasil plasma dalam produk tradisional masih merupakan obat yang efektif dan tersedia secara klinis untuk pengobatan CLS. Ketika volume darah pulih, dapat menggunakan diuretik untuk mengurangi pembengkakan jaringan dan organ. Pada kebocoran CLS, albumin serum manusia dapat bocor dari kapiler, didistribusikan kembali setelah masuk ke dalam tubuh, dan mempengaruhi tekanan osmotik koloid plasma dalam waktu singkat. Sekarang sedang dipromosikan penggunaan plasma berupa pengganti plasma makromolekul baru dan tidak menganjurkan penambahan FFP dan/atau albumin serum manusia untuk pengobatan darurat CLS. Pada masa pemulihan, asupan cairan harus dibatasi secara ketat dan

peningkatan diuresis dengan permeabilitas kapiler normal berangsur-angsur kembali dan volume intravaskular meningkat.⁹

Tidak ada pengobatan khusus untuk CLS yang berarti, sehingga terapi yang disesuaikan perlu fokus pada tindakan yang berbeda dan terarah pada tujuan untuk mempertahankan euvolemia dan perfusi organ. Pemberian cairan harus dipertimbangkan terhadap potensi bahaya akibat kelebihan cairan, sementara resusitasi cairan yang berlebihan dapat berkontribusi terhadap degradasi eGC dan kemudian memperburuk cedera endotel.¹⁷ Meskipun CLS diakui secara luas di rangkaian perawatan kritis, terdapat kekurangan dari studi klinis yang mengeksplorasi dampaknya terhadap disfungsi organ dan kematian. Hal ini dapat berasal dari tidak adanya kriteria diagnostik yang diterima untuk CLS. Namun, kondisi terkait seperti keadaan inflamasi dan keseimbangan cairan positif, ternyata berkorelasi dengan angka kematian yang lebih tinggi di ICU. Sebagai contoh, peningkatan kadar sitokin serum umumnya diamati pada orang yang tidak selamat dari penyakit kritis dan keseimbangan cairan positif diakui sebagai prediktor independen terhadap hasil akhir pada pasien dengan sepsis.¹

Untuk mengembangkan konsep “pengelolaan cairan”, model ROSE menyajikan panduan resusitasi cairan pada pasien dengan penyakit kritis. Hal ini berkisar pada empat D—obat

spesifik (jenis cairan), dosis (volume), durasi, dan de-eskalasi (penghilangan cairan). Keempat pertanyaan ini bertujuan untuk memandu dokter dalam menentukan waktu yang tepat untuk memulai dan menghentikan terapi cairan, serta kapan harus memulai dan menghentikan pengeluaran cairan. Empat indikasi mengacu pada tujuan pemberian cairan: resusitasi, pemeliharaan, penggantian, dan nutrisi. Dalam model ROSE, pengelolaan cairan dikonseptualisasikan menjadi empat fase berbeda: Resusitasi, Optimasi, Stabilisasi, dan Evakuasi. Selama fase Resusitasi, cairan diberikan untuk memperbaiki hipovolemia. Pada fase Optimasi, titrasi cairan secara hati-hati dilakukan untuk memastikan perfusi organ yang memadai. Fase Stabilisasi kemudian melibatkan pengurangan pemberian cairan untuk mencegah kelebihan cairan. Terakhir, pada fase Evakuasi, dilakukan upaya untuk membuang kelebihan cairan dan mengembalikan pasien ke keadaan normovolemia. Kemungkinan paralelisme dengan CLS adalah bahwa selama fase optimasi, pemberian cairan harus dipandu untuk mempertahankan/mengoptimalkan preload meskipun CLS berkembang. Selama fase stabilisasi, kehilangan cairan intravaskular akibat CLS harus diimbangi dengan pemberian cairan yang dibatasi, dan selama pemulihan progresif dari CLS, keseimbangan cairan negatif diperbolehkan selama fase evakuasi.^{1,18}



Gambar 2. Strategi pemberian cairan sesuai fase *capillary leak syndrome*.¹

PENINGKATAN PERMEABILITAS KAPILER

Glukokortikoid

Glukokortikoid secara luas dapat menghambat reaksi inflamasi dan menurunkan permeabilitas kapiler. Pada fase akut, penggunaan hormon dosis kecil dapat mengontrol cedera endotel vaskular yang dimediasi inflamasi secara efektif dan mengurangi gejala klinis. Penggunaannya tidak boleh digunakan sebagai pengobatan pencegahan karena efek samping dari pembatasan steroid.⁹

Endothelial progenitor cell

Endothelial progenitor cell (EPC) dapat meningkatkan perbaikan pada cedera dan regenerasi kapiler. Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi gen faktor pertumbuhan endotel vaskular secara spesifik dapat meningkatkan konsentrasi EPC dalam darah tepi dan mendorong mobilisasi EPC serta perbaikan endotel vaskular. Eritropoietin dapat mendorong proliferasi dan diferensiasi EPC. Pengobatan EPO dapat meningkatkan jumlah EPC dalam darah tepi dan berkorelasi positif dengan konsentrasi eritropoietin.⁹

Histamin dihidroklorida

Histamin dihidroklorida dapat melindungi model tikus CLS yang diinduksi IL-2 dengan bergantung pada dosis dan mengurangi keparahan serta kematian CLS. Dibandingkan dengan tingkat kelangsungan hidup 42% pada kelompok kontrol, dosis histamin dihidroklorida adalah 0,47, 4,7, 47,0 mg/kg dan tingkat kelangsungan hidup tikus model adalah 56%, 75% dan 81%. Obat ini dapat mengurangi cedera paru-paru yang disebabkan oleh IL-2, mengurangi edema paru dan kebocoran kapiler paru.⁹

Interferon- β

Penelitian telah menunjukkan bahwa pemberian awal Interferon- β (IFN- β), penginduksi tipe baru CD₇₃ dapat secara signifikan meningkatkan fungsi penghalang hewan setelah iskemia-reperfusion pembuluh darah paru. Interferon- β hampir sepenuhnya dapat menghambat kebocoran kapiler setelah iskemia pada periode reperfusion. Interferon- β dapat menginduksi ekspresi CD73 sel endotel pembuluh darah paru pada manusia yang dikultur dan mengurangi kebocoran kapiler. Oleh karena itu, IFN- β diharapkan dapat digunakan dalam pengobatan klinis CLS.⁹

Continuous blood purification (CBP)

Continuous blood purification (CBP) dapat meningkatkan pembersihan mediator inflamasi, meningkatkan pertukaran gas paru, menjaga kestabilan hemodinamik terhadap azotemia, mengurangi kelebihan cairan karena masuknya koloid sintetik makromolekul, nyaman untuk dukungan nutrisi, meningkatkan metabolisme oksigen atau perfusi jaringan pada pasien, mengendalikan gejala SIRS, mencegah perkembangan penyakit menjadi disfungsi multi-organ, dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada pasien sakit kritis.¹⁹ Penggunaan CBP juga dapat mempercepat penyerapan dan pembuangan endotoksin dalam darah, memperbaiki asidosis dan meningkatkan homeostasis tubuh. Sementara itu, CBP memiliki efek perlindungan terhadap fungsi endotel vaskular. CBP juga dapat memperbaiki disfungsi koagulasi *in vivo* karena heparin. Selain itu, CBP dapat mengurangi kaskade pembekuan darah dan berperan dalam pengobatan CLS.⁹

Menjaga *endothelial surface layer* (ESL)

Endothelial surface layer (ESL) mengacu pada struktur kompleks yang dibentuk oleh eGC bersama dengan protein plasma terkait. eGC berfungsi sebagai jaring luminal yang menyediakan kerangka bagi sel endotel untuk mengikat protein plasma dan glikosaminoglikan terlarut. Meskipun eGC sendiri dianggap tidak aktif, eGC menjadi aktif secara fisiologis setelah berikatan atau direndam dalam konstituen plasma, sehingga membentuk ESL. Perlu dicatat bahwa peran spesifik dan relevansi klinis eGC sebagai bagian dari ESL yang lebih luas masih menjadi subjek penelitian yang sedang berlangsung. ESL berperan penting dalam menjaga homeostasis vaskular, mengatur permeabilitas vaskular, dan bertindak sebagai mekanosensor untuk tekanan geser hemodinamik, selain menunjukkan karakteristik antitrombotik dan anti-inflamasi. Protein plasma, terutama albumin, mengikat glikokaliks dan membantu menstabilkan lapisan ini. Fungsi albumin sangat penting karena berkontribusi terhadap tekanan osmotik koloid plasma (antara lain, molekul yang seringkali tidak terukur). Selain itu, albumin mempunyai berbagai peran, mulai dari bertindak sebagai mengangkut radikal bebas dan sphingosine-1-fosfat (yang memiliki efek perlindungan pada endotelium), hingga

memberikan efek imunomodulator dan anti-inflamasi.^{1,20}

Albumin, karena sifat amfoteranya, maka mempunyai kemampuan untuk membentuk ikatan yang kuat dengan ESL, sementara muatan negatifnya membantu mempertahankan penghalang listrik parietalnya. Selain itu, fungsi antioksidan albumin telah terangkum dengan baik. Kelompok tiol bebas albumin yang dibawa oleh residu sistein (Cys-34) dapat membantu menetralkan radikal bebas plasma berbahaya yang sangat relevan dalam lingkungan septik dengan ditandai keadaan oksidatif yang tinggi. Terakhir, kapasitas albumin untuk membentuk kompleks dengan logam berat memberikan perlindungan terhadap oksidasi melalui reaksi Fenton. Pengawetan ESL menggunakan albumin (dan plasma beku segar) merupakan hal yang menarik, namun studi klinis perlu mengkonfirmasi temuan ini. Penting untuk dicatat bahwa larutan albumin komersial sering kali dipanaskan hingga 60 °C selama beberapa jam untuk menonaktifkan agen infeksi. Perlakuan panas ini dapat menyebabkan denaturasi protein dan perubahan muatan negatifnya, sehingga menimbulkan pertanyaan tentang perbandingan albumin yang diberikan dengan albumin yang bersirkulasi secara fisiologis yang disintesis oleh hati.^{1,20}

Perlu dicatat bahwa peran pemberian albumin pada pasien sakit kritis telah dipelajari secara ekstensif di beberapa tahun yang lalu. Uji coba yang dilakukan oleh Caironi dkk. bertujuan untuk mengevaluasi kemanjuran pemberian albumin pada pasien dengan sepsis berat. Dalam uji coba multisenter dan label terbuka, 1.818 pasien dengan sepsis berat diacak untuk menerima larutan albumin dan kristaloid 20% atau larutan kristaloid saja. Kelompok albumin ditargetkan untuk mempertahankan kadar albumin serum 30 g/L atau lebih sampai keluar dari ICU atau 28 hari setelah pengacakan. Selama 7 hari pertama, kelompok albumin menunjukkan tekanan arteri rata-rata yang lebih tinggi dan keseimbangan cairan bersih yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kristaloid. Namun, tidak ada perbedaan signifikan yang diamati dalam jumlah total cairan yang diberikan setiap hari antara kedua kelompok. Angka kematian pada 28 hari dan 90 hari tidak menunjukkan perbedaan

yang signifikan antara kedua kelompok, yang menunjukkan bahwa penggantian albumin selain kristaloid tidak meningkatkan angka kelangsungan hidup pada jangka waktu tersebut. Temuan ini tidak mendukung hipotesis bahwa pemberian albumin memiliki manfaat dalam kelangsungan hidup pada sepsis berat, meskipun penelitian sebelumnya dan bukti eksperimental mengenai peran protektifnya. Oleh karena itu, tidak ada rekomendasi yang dapat diberikan mengenai peran pemberian albumin dalam pengobatan CLS.²¹

Limfatik pada pasien ICU

Berbeda dengan sistem kardiovaskular yang menjamin aliran darah dua arah, sistem limfatik dirancang khusus untuk transit satu arah dari ruangekstraseluler ke sistem vena. Sistem limfatik memainkan peran penting dan berpartisipasi aktif dalam menjaga keseimbangan cairan jaringan, membantu penyerapan lipid dari saluran pencernaan, dan penting dalam respon imun dengan mengangkut sel penyaji antigen serta limfosit ke organ limfoid. Sebagai catatan, aliran limfatik dapat meningkat pada kondisi badan sehat atau memiliki penyakit. Dalam konteks perawatan kritis, potensi peningkatan aliran sistem limfatik dapat menawarkan metode yang menarik untuk penelitian.¹

Dalam kondisi perawatan kritis, terapi fisik yang melibatkan drainase limfatik manual menyajikan pendekatan yang menarik karena telah terbukti meningkatkan aliran limfatik dan memobilisasi cairan.²² Penelitian telah menemukan bahwa drainase limfatik manual dapat secara signifikan meningkatkan transportasi berbagai zat dalam sistem limfatik. Temuan menunjukkan bahwa drainase limfatik manual dapat menyebabkan sedikit peningkatan volume plasma dengan rata-rata sekitar $1,5 \pm 0,8\%$. Perluasan ini menunjukkan bahwa cairan limfatik sedang dimobilisasi ke dalam aliran darah. Penelitian terbaru menunjukkan peningkatan kadar albumin setelah drainase limfatik manual. Perubahan ini tidak semata-mata disebabkan oleh perpindahan cairan, karena konsentrasi albumin dikoreksi untuk perubahan volume plasma, dan hematokrit tetap tidak terpengaruh oleh drainase limfatik. Pengamatan ini dapat menyiratkan bahwa cairan yang dimobilisasi memasuki aliran darah setelah terapi drainase

limfatik manual memiliki kandungan albumin yang lebih tinggi daripada plasma. Implikasi jangka panjang dari perubahan fisiologis ini belum sepenuhnya dipahami. Meskipun demikian, potensi peran drainase limfatik manual dalam mempengaruhi keseimbangan cairan dan aliran limfatik dapat mempunyai implikasi yang relevan untuk mengelola kondisi di ICU.¹

Terapi eksperimental untuk stabilisasi endotel

Inhibitor fosfodiesterase (PDE) menunjukkan beragam efek farmakologis berupa aktivitas antiinflamasi, antioksidan, vasodilatasi, kardiotonik, dan antikanker, serta meningkatkan daya ingat. Superfamili PDE yang luas ini dikategorikan menjadi 11 kelompok berbeda berdasarkan karakteristik strukturalnya, lokalisasi seluler, pola ekspresi gen, atribut protein, dan berbagai sifat farmakologis yang dipengaruhi oleh faktor regulasi internal dan eksternal. Sebagai contoh, penghambat fosfodiesterase-4 (PDE4-Is, misalnya rolipram dan roflumilast) telah dieksplorasi sebagai pilihan pengobatan potensial yang menstabilkan interaksi endotel selama peradangan sistemik dan sepsis. Mekanismenya diperkirakan melibatkan kontrol jalur pensinyalan cAMP/Rac1 yang merupakan bagian integral dari stabilitas sambungan antar sel. *Second messenger cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) intraseluler menurun pada sel endotel dalam kondisi inflamasi, dimana hal ini terkait dengan kerusakan *barrier* endotel *in vitro*. Studi eksperimental lebih lanjut menunjukkan bahwa pemberian PDE4-Is yang meningkatkan cAMP spesifik endotel memiliki potensi untuk mempertahankan adhesi seluler dan sifat penghalang endotel selama peradangan akut. Schick *et al.* menunjukkan pada model hewan pengerat bahwa penerapan rolipram atau roflumilast secara efektif mengurangi kebocoran kapiler dan meningkatkan aliran mikrosirkulasi dengan mencegah hilangnya cAMP endotel yang disebabkan oleh peradangan.¹

Wawasan terbaru menyoroti peran penting vasodilator khususnya prostaglandin dalam mengatur permeabilitas kapiler endotel. Prostaglandin, terutama prostaglandin E2 memainkan peranan penting dalam hal ini. Aktivasi sinyal reseptor prostaglandin E2 dapat menginduksi vasodilatasi, dapat ditargetkan untuk meningkatkan fungsi barrier endotel dan

melawan sindrom kebocoran kapiler. Strategi eksperimental dapat melibatkan modulasi jalur ini untuk mengoptimalkan tonus dan permeabilitas pembuluh darah. Vasodilator yang diturunkan dari endotel, NO, prostasiklin, dan faktor hiperpolarisasi yang diturunkan dari endotel, memainkan peran sentral dalam mempertahankan tonus pembuluh darah. NO yang disintesis oleh sintase oksida nitrat endotel, berperan penting dalam mengatur tonus pembuluh darah dan fungsi endotel. Hal ini dapat termasuk terapi gen untuk meningkatkan regulasi ekspresi sintase oksida nitrat endotel, agen farmakologis untuk meningkatkan produksi NO, atau senyawa baru untuk meniru efek vasodilatasi NO.¹

Baru-baru ini, pertukaran plasma terapeutik telah digunakan dalam uji klinis untuk memodulasi aktivasi endotel yang merugikan. Alasan di balik hal ini adalah menggabungkan dua aspek dalam satu prosedur: penghilangan faktor sirkulasi yang merugikan (misalnya, Ang-2, heparanase-1) dan penggantian faktor *barrier* yang telah digunakan oleh proses penyakit (misalnya, heparanase-2 atau Ang -1).¹

SIMPULAN

CLS menghadirkan tantangan diagnostik dan terapeutik selama perawatan pasien kritis karena patofisiologinya yang kompleks dan tidak adanya kriteria diagnostik standar. Meskipun metode diagnostik yang dapat dilakukan saat ini masih terbatas, namun klinisi masih dapat menggunakan kriteria diagnostik klinis. Strategi pengobatan CLS yang berfokus pada pengelolaan cairan dan stabilisasi endotel masih kurang spesifik dan efektif. Pendekatan inovatif seperti modulasi pensinyalan aksis angiopoietin-Tie2, menjaga ESL, dan terapi eksperimental seperti penghambat fosfodiesterase, dapat menjadi bahan penelitian selanjutnya. Penelitian di masa depan juga harus bertujuan untuk mengembangkan konsensus mengenai definisi CLS, menetapkan tolak ukur diagnostik yang dapat digunakan secara luas, dan menentukan strategi terapi baru guna mencapai pelayanan yang paripurna pada pasien sakit kritis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan

pada penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saravi B, Goebel U, Hassenzahl LO, Jung C, David S, Feldheiser A, et al. Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: a current overview. *Intensive Care Medicine Experimental* . 2023;11(1):1–21. doi: 10.1186/s40635-023-00582-8.
2. Wollborn J, Hassenzahl LO, Reker D, Staehle HF, Omlor AM, Baar W, et al. Diagnosing capillary leak in critically ill patients: development of an innovative scoring instrument for non-invasive detection. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):1–5. doi: 10.1186/s13613-021-00965-8.
3. Shin J II, Lee KH, Lee IR, Oh JH, Kim DW, Shin JW, et al. Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson Syndrome) in Cancer Patients: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018 Nov 6;7(11):418. doi: 10.3390/jcm7110418.
4. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Hugh Luckey E, York N. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med*. 1960;29:193-216. doi: 10.1016/0002-9343(60)90018-8.
5. Yang CY, Xu P, Yang YJ, Li BY, Sun SZ, Yang QZ, et al. Systemic capillary leak syndrome due to systemic inflammatory response syndrome in infants: A report on 31 patients. *Cent Eur J Med*. 2014;9(3):477–80. doi: 10.2478/s11536-013-0292-0.
6. Druey KM, Greipp PR. Narrative Review: The Systemic Capillary Leak Syndrome. *Ann Intern Med*. 2010;153(2):90–9. doi: 10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00005.
7. Bichon A, Bourenne J, Gainnier M, Carvelli J. Capillary leak syndrome: State of the art in 2021. *Revue de Medecine Interne*. 2021;42(11):789–96. doi: 10.1016/j.revmed.2021.05.012.
8. Marx G, Vangerow B, Burczyk C, Gratz KF, Maassen N, Cobas Meyer M, et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1252–8. doi:10.1007/s001340000601.
9. Su J, Zhang Y, Hu W. The Current Opinions of Capillary Leak Syndrome. *Open J Clin Diagn*. 2015;5(1):14–9. doi: 10.4236/ojcd.2015.51003.
10. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017;92(1):37–46. doi:10.1016/j.kint.2016.11.029
11. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Eliete Bouskela X. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311:24–35. doi:10.1152/ajpheart.00034.2016.
12. Sullivan RC, Rockstrom MD, Schmidt EP, Hippensteel JA. Endothelial glycocalyx degradation during sepsis: Causes and consequences. *Matrix Biol Plus*. 2021;12. doi: 10.1016/j.mbplus.2021.100094.
13. Claesson-Welsh L, Dejana E, McDonald DM. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies. *Trends Mol Med*. 2021;27(4):314–31. doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.006.
14. Gopal S, Arokiasamy S, Pataki C, Whiteford JR, Couchman JR. Syndecan receptors: pericellular regulators in development and inflammatory disease. *Open Biol*. 2021;11(2). doi:10.1098/rsob.200377.
15. Chung YJ, Kim EY. Usefulness of bioelectrical impedance analysis and ECW ratio as a guidance for fluid management in critically ill patients after operation. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-91819-7.
16. Chandra J, Armengol de la Hoz MA, Lee G, Lee A, Thorat P, Elbers P, et al. A novel Vascular Leak Index identifies sepsis patients with a higher risk for in-hospital death and fluid accumulation. *Crit Care*. 2022;26(1):1–10. doi:10.1186/s13054-022-03968-4.
17. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1862–70. doi:10.1097/CCM.0000000000004617.
18. Malbrain MLNG, Martin G, Ostermann M. Everything you need to know about dereuscitation. *Intensive Care Med*. 2022;48(12):1781–6. doi: 10.1007/s00134-022-06761-7.
19. Stahl K, Hillebrand UC, Kiyan Y, Seeliger

-
- B, Schmidt JJ, Schenk H, et al. Effects of therapeutic plasma exchange on the endothelial glycocalyx in septic shock. *Intensive Care Med Exp.* 2021;9(1). doi: 10.1186/s40635-021-00417-4.
20. Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):1–12. Doi:10.1186/s13613-020-00697-1.
21. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(15):1412–21. doi:10.1056/NEJMoa1305727.
22. Doublestein D, Huang MH. Effects of Manual Lymphatic Drainage Techniques on Conditions Affecting the Musculoskeletal System: A Systematic Review. *Orthopaedic Practice.* 2020;32(2):92–101.