

## TINJAUAN PUSTAKA

### **Endotel *Glycocalyx*: Filter pada Dinding Pembuluh Darah**

Mina Hartina <sup>1</sup>, Tatang Eka Rahayu <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rumah SAKit PKU Muhammadiyah Gombong

<sup>2</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis II Peminatan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran  
Universitas Padjajaran/RS Hasan Sadikin Bandung

#### **Abstrak**

Endotel vaskular pada lumennya ditutupi oleh endothelial *glycocalyx*, yang berinteraksi dengan aliran darah dan diduga mempunyai fungsi sebagai filter pada dinding pembuluh darah. Pada endotel pembuluh darah, *glycocalyx* adalah suatu anyaman dari proteoglikan dan glikoprotein yang berkaitan dengan membran endotel dan membatasi bagian lumen dari pembuluh darah, ketebalannya bervariasi dari 0,5-4,5 um tergantung lokasinya. Beberapa penelitian telah menunjukkan hasil yang menyokong *glycocalyx* memiliki fungsi proteksi dan homeostasis terhadap dinding vaskular, dimana fungsi tersebut meliputi: pemeliharaan sawar permeabilitas pembuluh darah. Sehingga *glycocalyx* disebut “*Great Barrier Reef*” (layar penghalang yang hebat).

**Kata kunci:** glycocalyx, hipervolume, sepsis

### **Endotel Glycocalyx: Filters On Blood Vessels Walls**

#### **Abstract**

Vascular endothelium in the lumen is covered by endothelial glycocalyx, which interacts with blood flow and is thought to have a function as a filter on the blood vessel wall. In vascular endothelium, glycocalyx is a webbing of proteoglycans and glycoproteins associated with endothelial membranes and limits the lumen portion of blood vessels, its thickness varies from 0.5 to 4.5 um depending on its location. Several studies have shown results that support glycocalyx has a protective and homeostatic function against the vascular wall, which includes: maintenance of blood vessel permeability. So glycocalyx is called “*Great Barrier Reef*”.

**Key words:** glycocalyx, hypervolume, sepsis

## Pendahuluan

Endotel *glycocalyx* merupakan bagian penting dalam barrier vaskular. Keadaan inflamasi, hiperglikemia, iskemia, dan hipervolemia dapat menyebabkan kerusakan *glycocalyx*. Kerusakan *glycocalyx* menyebabkan cairan terekstrasvasasi ke interstisial. Peningkatan syndecan1 dalam plasma berhubungan dengan kerusakan endotel dan degradasi *glycocalyx*.<sup>1</sup>

Pada keadaan sakit kritis, pasien dengan trauma atau pasien dengan pembedahan terjadi perubahan homeostasis cairan tubuh, terutama sering dijumpai pergeseran cairan ke rongga ketiga atau interstisial sehingga menimbulkan penumpukan cairan pada rongga-rongga tersebut. Keadaan ini terjadi karena rusaknya *endothelial glycocalyx*, sebuah struktur integral dari dinding vaskular. Pada studi experimental beberapa tahun terakhir, diketahui bahwa iskemik, reperfusion, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan *atrial natriuretic peptide* (ANP) dapat memicu kerusakan pada *endothelial glycocalyx*. Karena hipervolemia akut dapat memicu pelepasan ANP, maka secara teoritis dengan menghindari hipervolemia intravaskular dapat mencegah terjadinya kerusakan endotel *glycocalyx*.<sup>5,13</sup>

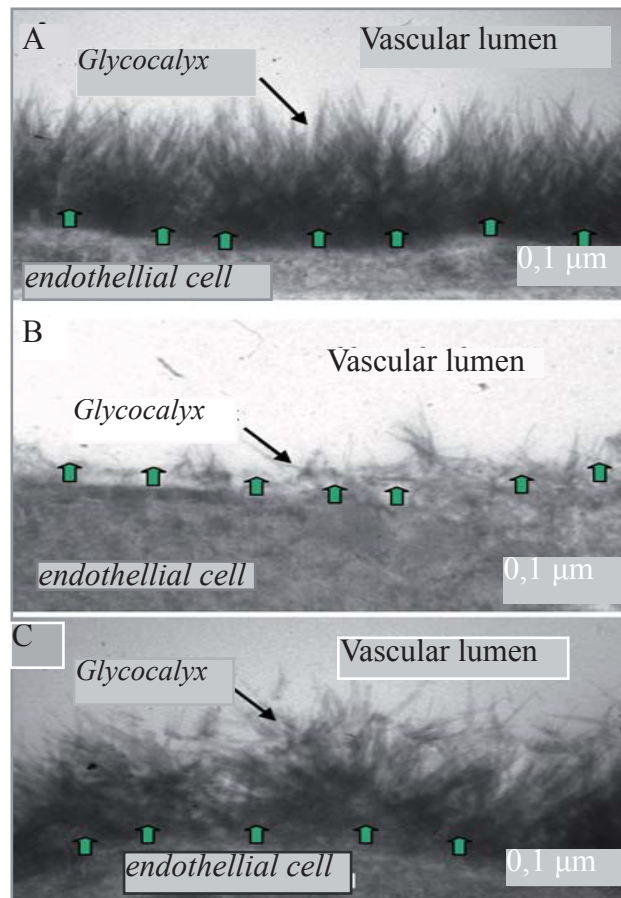
## Perubahan Endotel *Glycocalyx* Selama Inflamasi

Perubahan komposisi dari *glycocalyx* setelah terpapar inflamasi adalah hal yang paling awal terjadi selama sepsis. Destruksi *glycocalyx* mengarah kepada kerusakan kapiler, mempercepat terjadinya inflamasi, agregasi platelet, koagulasi, dan hilangnya tonus vaskular. Selain memungkinkan migrasi leukosit, aktivasi endotel meningkatkan induksi nitrit oksida sintase, yang menyebabkan terjadinya *pooling* darah di perifer sehingga terjadi vasodilatasi. Selain itu, pembekuan darah bergeser ke keadaan *procoagulatory*, dan permeabilitas vaskular meningkat karena *tight-junction loosening*, menyebabkan ekstrasvasasi cairan dan plasma protein ke dalam jaringan di sekitarnya. Kesimpulannya, cedera dari endotel *glycocalyx* menyebabkan munculnya klinis *critically ill* pada pasien sepsis, yang dapat menyebabkan terjadinya

edema general dan hipovolemia intravaskular, tekanan darah rendah, dan frekuensi denyut nadi yang tinggi.<sup>5</sup>

Inflamasi lokal atau sistemik menyebabkan perubahan struktur dan fisiologi *glycocalyx*, merangsang disfungsi endotel. Pertama dan terpenting, cedera inflamasi terhadap *glycocalyx* terkait dengan peningkatan permeabilitas *paracellular* dan *outflow* dari albumin/cairan dalam ruang interstitial. Perubahan fungsi *glycocalyx* selama inflamasi termasuk hilangnya tonus pembuluh darah dengan *pooling* darah lokal, degradasi heparan sulfate mengarah ke pergeseran ke arah pro-koagulan state dengan konsekuensi mikro-trombosis, ekspresi dari adhesi molekul ditingkatkan dengan peningkatan leukosit, dan hilangnya sifat antioksidan karena cedera oksidatif progresif pada endotel. Respons inflamasi lokal ini merupakan respons aktif dan terstruktur terhadap invasi jaringan oleh mikro-organisme atau sel yang tidak dikenali. Pada sindrom klinis dari inflamasi sistemik, seperti sepsis, operasi besar, trauma, iskemia/reperfusion, dan hiperglikemia berkepanjangan, terjadi perubahan *diffuse* dan persisten dari *glycocalyx* terkait dengan disfungsi luas endotel, perubahan permeabilitas, dan gangguan oksigen dan pengiriman nutrisi ke sel. Ada bukti eksperimental bahwa ketebalan dan kekakuan dari *glycocalyx* endotel dikurangi oleh paparan dari lipopolisakarida (LPS) atau tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Secara klinis, perubahan ini terkait dengan hilangnya tonus pembuluh darah, hilangnya albumin, hipovolemia, pembentukan edema, dan disfungsi organ.<sup>5</sup>

Lapisan endotel *glycocalyx* menjadikan permukaan endotel menjadi bertegangan negatif yang membuat permukaannya menjadi *antiadhesive*. Adhesi leukosit pada sel-sel endotel merupakan proses kompleks yang berhubungan dengan ditangkapnya leukosit bebas dari peredaran darah, berputar di permukaan endotel, deselerasi dan akhirnya leukosit immobilisasi. Pada proses inflamasi, permukaan tadi kehilangan sifat antiadhesivenya karena adanya aktivasi molekul adhesi yang bisa diakses leukosit. Ada bukti yang menunjukkan proses ini disebabkan perubahan pada lapisan *glycocalyx*.<sup>5</sup>



**Gambar 1:** Glycocalyx dalam perfusi normal (atas), setelah I/R (tengah), dan setelah I/R proteksi dengan antithrombin (bawah)

#### Markers dari degradasi *glycocalyx*

*Syndecan 1* adalah berhubungan dengan kerusakan endotel dan degradasi *glycocalyx* dan dihubungkan dengan level serum dari sitokin inflamasi. Semua itu dihubungkan dengan koagulopati dan peningkatan mortalitas pada pasien trauma. Karena tingkat dari *syndecan* mungkin lebih tinggi pada pasien dengan sepsis dibanding dengan pasien operasi, *syndecan* dianggap sebagai biomarker kerusakan lebih luas dari *glycocalyx* karena *syndecan* adalah protein inti. *Endocan* adalah komponen lain dari *glycocalyx* yang bisa dilepas dalam menanggapi TNF- $\alpha$  dan IL-1 dan bertindak sebagai biomarker pada pasien dengan sepsis. Tingkat sirkulasi *endocan* telah terbukti berkorelasi dengan keparahan sepsis, dan peningkatan level serum dari *endocan* dikaitkan dengan perkembangan cedera paru akut setelah major trauma. Seperti,

*endocan* dianggap sebagai biomarker yang baik untuk menilai disfungsi endotel pada sepsis. Peningkatan mikroalbuminuria merupakan konsekuensi dari peningkatan permeabilitas akibat cedera inflamasi pada endotel glomerulus yang sering diamati dalam praktek klinis dan cedera ginjal akut terkait sepsis. Pada pasien sepsis, level *microalbuminuria-urinary creatinine ratio* (MACR) meningkat lebih cepat dibanding dengan *C-reactive protein* dan prokalsitonin. Memang, mikroalbuminuria sendiri dapat dianggap sebagai penanda severitas dari sepsis. *Glycocalyx* dan sepsis merangsang perubahan permeabilitas vascular.<sup>5</sup>

Sepsis adalah sindrom klinis dari respons sistemik terhadap infeksi mikroba. Sepsis dihubungkan dengan penurunan mikro-hemodinamik dan perfusi, mikro-trombosis dan disfungsi endotel, penurunan permeabilitas,

dan perpindahan cairan ke interstitial. Endotel *Glycocalyx* adalah kompleks makromolekular terlibat dalam banyak fungsi endotel. Sepsis menyebabkan degradasi *glycocalyx*, terjadi gangguan permeabilitas endotel disebabkan hipovolemia, hipoalbuminemia, dan edema. Sel endotel melapisi bagian dalam dari jantung, pembuluh darah, dan pembuluh limfatik; membran basal dari garis matriks ekstraselular sisi ekstraluminal sel endotel. Sisi apikal sel endotel adalah situs untuk *glycocalyx*, yang merupakan jaringan kompleks makromolekul, termasuk proteoglikan dan sialoprotein. Perubahan struktur terkait sepsis dapat mengganggu permeabilitas endotel dihubungkan dengan pergeseran cairan interstitial dan edema general. Pada sepsis, *glycocalyx* bertindak sebagai target untuk mediator inflamasi dan leukosit, dan menjelaskan kerusakan jaringan dengan klinis sepsis, termasuk cedera akut ginjal, kegagalan pernapasan, dan disfungsi hati. Selain itu, beberapa penanda degradasi *glycocalyx*, seperti tingkat sirkulasi dari *syndecan* atau *selectin*, dapat digunakan sebagai marker disfungsi endotel dan tingkat keparahan dari sepsis. Meskipun banyak bukti eksperimental menunjukkan bahwa perubahan *glycocalyx* secara luas terlibat dalam kerusakan endotel yang disebabkan oleh sepsis, strategi terapi yang bertujuan memperbaiki integritas tidak secara signifikan memperbaiki kondisi pasien tersebut.<sup>3</sup>

### Faktor-faktor yang Memicu Kerusakan *Glycocalyx* Sepsis

Paparan mediator pro-inflamasi seperti interleukin 1 (IL-1), IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan molekul lain yang dihasilkan selama inflamasi akut seperti bradikinin, trombin, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan histamin dihasilkan dari aktivasi endotel dan peningkatan dalam ekspresi *glycocalyx* dari adhesi endotel leukosit molekul 1, adhesi intraselular molekul 1 (ICAM-1), dan adhesi sel vaskular molekul 1 (VCAM-1). Protein ini mempromosikan leukosit *rolling*, kepatuhan, dan migrasi, yang memulai kerusakan inflamasi pada endotelium dan

jaringan kerusakan berikutnya pada degradasi endotelium dan *glycocalyx* dengan peningkatan progresif *paracellular* permeabilitas. Selama proses ini, molekul adhesi yang dirilis dan dapat ditemukan di dalam darah yang beredar; dengan demikian, pada pasien dengan sepsis, tingkat sirkulasi dari VCAM-1 dan ICAM-1 paralel dari IL-6; ini lebih jelas pada pasien dengan sepsis hiperglikemik, di mana kerusakan inflamasi pada endotel dapat diperburuk oleh hiperglikemi persisten.<sup>4,5</sup> Penumpahan *glycocalyx* dan pelepasan *syndecan* dalam sirkulasi juga dapat mempertahankan fungsi adaptif dalam membatasi kerusakan inflamasi yang dimediasi oleh TNF- $\alpha$ . Interaksi *syndecan* dengan TNF- $\alpha$  menyebabkan penyusunan kembali struktur sel endotel dan melonggarnya *intercellular junction*; akan meningkatkan *paracellular* permeabilitas, memungkinkan perpindahan cairan, albumin, dan zat terlarut. Diketahui bahwa VEGF menginduksi angiogenesis dan nyata meningkatkan permeabilitas endotel. Renal merelease VEGF ketika sepsis dan *acute kidney injury* (AKI) dapat berkontribusi terhadap kerusakan endotel organ distal. Oleh karena itu, penting untuk menggarisbawahi bahwa mikroalbuminuria kemih menjadi penanda yang diandalkan pada sepsis: yaitu kerusakan barrier endotel dan perubahan pada *paracellular* permeabilitas sistemik.<sup>5</sup>

Pada pasien dengan sepsis, endotel *glycocalyx* dapat dipengaruhi oleh kondisi klinis. Lipoprotein lipase-kontrol pelepasan asam lemak ke jaringan dan tempat utama aksi adalah sisi luminal sel endotel (*glycocalyx*); diet-induced hiperlipidemia menghasilkan cedera endotel yang signifikan, menghasilkan transfer protein dalam ruang sub-endotel. Hiperglikemia akut dan hiperglikemia kronik menyebabkan penumpahan *glycocalyx*, berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan hilangnya albumin. Ditemukan bahwa, dibandingkan dengan orang yang sehat, pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 atau tipe 2 memiliki *glycocalyx* dengan volume yang berkurang. Hal ini menunjukkan bahwa inflamasi sistemik akut pada sepsis kombinasi dengan hiperglikemia kronik, resistensi insulin, stres

oksidatif, atau aktivasi sistem renin-angiotensin memperkuat cedera yang sudah ada untuk *glycocalyx*.<sup>5</sup>

### Reperfusi injuri

Kerusakan jaringan selama iskemia parsial atau iskemia komplet disebabkan karena kembalinya perfusi sehingga menyebabkan terjadinya gangguan. Meskipun tingkat kerusakan tergantung pada daerah yang mengalami iskemia dan dapat bervariasi, bisa terjadi disfungsi mikrovaskular, bersama dengan meningkatnya adhesi leukosit, trombosit dan aktivasi *pathway* pembekuan darah. Sel-sel endotel memainkan peran sentral pada iskemia/epperfusi (I/R), pada kondisi iskemia/reperfusi dapat melepaskan leukosit, trombosit dan aktivasi *pathway* pembekuan darah dari membran. Basal sel endotel menderita stres oksidatif, yang mengakibatkan adhesi dan migrasi leukosit, terutama di pos *venula-capillary*, dan peningkatan permeabilitas vaskular. Terjadi peningkatan dari komponen utama *glycocalyx*, *syndecan-1* dan heparan sulfat, dalam plasma pasien bedah vaskular dengan iskemia global atau regional. Kerusakan intraoperatif adalah sebanding dengan durasi iskemia. Dijelaskan peningkatan kadar sulfat *syndecan-1* dan heparan dalam darah arteri pasien yang menjalani operasi *bypass* arteri koroner. Dalam kedua penyelidikan, penumpahan *glycocalyx* terjadi bersamaan dengan reperfusi.<sup>4,10</sup>

### Inflamasi dan trauma

Respon inflamasi sistemik dapat dipicu dengan cara klasik oleh invasi mikroba, keadaan ini disebut sepsis, tetapi juga bisa disebabkan karena faktor nonspesifik termasuk trauma pembedahan. Dalam keadaan patologis ini, kebocoran kapiler adalah salah satu masalah klinis utama yang mengganggu *preload* dan menyebabkan edema interstitial, akhirnya mengarah ke gangguan mikrosirkulasi. Endotel pembuluh darah adalah salah satu tempat paling awal dari cedera selama inflamasi. Tanda-tanda dari kerusakan sel membran disertai hilangnya isi sel, edema, konversi ke *phenotype pro-aggregatory* dan *procoagulatory*, dan nekrosis. Degradasi endotel *glycocalyx* diprakarsai oleh mediator inflamasi. Faktor Tumor Nekrosis (TNF) -alpha

dan lipopolisakarida bakteri (LPS) pada studi eksperimental menunjukkan penumpahan *glycocalyx*. TNF-alpha, khususnya, mengaktifkan sel-sel mast, sitokin, protease, histamin, dan heparanase, akan menurunkan endotel *glycocalyx*. Degradasi *glycocalyx* oleh mediator inflamasi hanyalah pemicu proses inflamasi lebih lanjut.<sup>4,10</sup>

### Hipervolume

Menurut konsep klinis tradisional pertukaran antara kompartemen cairan manusia, barrier vaskular yang intak akan koloid dan protein, sedangkan air dan zat terlarut dapat bebas bergerak dalam kompartemen ekstraselular. Efek volume koloid iso-onkotik hampir 100% bila diterapkan pada subjek manusia dalam kondisi penggantian darah pada normovolemik akut. Namun, pada pasien dengan hemodilusi pada hipervolume yang dalam konteks operasi besar, 60% dari volume ditemukan bergeser ke arah ruang interstitial dalam beberapa menit. Secara klinis apakah 6% hydroxyethylstarch atau 5% human albumin bisa diberikan. Mungkin, efek volume koloid berhubungan dengan perubahan dari ESL karena hypervolaemia. Jelas, hipervolemia merupakan faktor patogenetik yang mengubah ESL dan, akibatnya, sebagian besar dari vaskular barrier.<sup>4</sup>

### Hubungan *Glycocalyx* dan Hipervolemia

Air merupakan komponen terbesar dan pelarut terpenting dari tubuh. Persentasenya dapat berubah tergantung pada usia, jenis kelamin dan derajat obesitas seseorang. Cairan tubuh terbagi dalam dua kompartemen yaitu intraselular dan ekstraselular. Ekstraselular terbagi dalam ruang interstitial dan intravaskular. Selain kedua ruang tersebut, terdapat dua ruang lain yaitu ruang transeleuler dan ruang *slowly exchangeable* yang merupakan cairan ekstraselular namun mempunyai karakteristik tersendiri dan dalam keadaan normal tidak terlalu diperhitungkan.<sup>7</sup>

Pada keadaan sakit kritis, pasien dengan trauma atau pasien dengan pembedahan terjadi perubahan homeostasis cairan tubuh, terutama sering dijumpai pergeseran cairan ke rongga ketiga atau interstitial sehingga menimbulkan penumpukan cairan pada rongga-rongga tersebut. Keadaan ini terjadi karena rusaknya *endothelial glycocalyx*, sebuah struktur integral dari dinding

vaskular. Pada studi experimental beberapa tahun terakhir, diketahui bahwa iskemik, reperfusi, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan *atrial natriuretic peptide* (ANP) dapat memicu kerusakan pada *endothelial glycocalyx*. Karena hipervolemia akut dapat memicu pelepasan *atrial natriuretic peptide* (ANP), maka secara teoritis dengan menghindari hipervolemia intravaskular dapat mencegah terjadinya kerusakan *endothelial glycocalyx*.<sup>2,13</sup>

Sementara, jika terjadi peningkatan volume cairan tubuh, maka hormon ANP akan meningkatkan ekskresi volume natrium dan air. ANP merupakan protein yang diproduksi oleh sel-sel otot jantung pada dinding atrium kanan pada saat diastol. ANP akan disekresi bila volume darah meningkat dan atrium ginjal meregang secara berlebihan. ANP memasuki sirkulasi dan bekerja pada ginjal yang menyebabkan peningkatan laju filtrasi glomerulus, penurunan reabsorpsi natrium dan air oleh duktus koligentes. ANP dapat menghambat pelepasan ADH, aldosteron, epinephrine, dan norepinephrine, mengurangi rasa haus, serta menstimulasi vasodilatasi perifer dalam mengkompensasi kelebihan cairan.<sup>2,7,13</sup>

### **Kerusakan Endothelial Glycocalyx Pada Endotoxemia**

*Severe sepsis* dan syok sepsis berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Berbagai macam mekanisme inflamasi dan kerusakan selular terjadi pada patogenesis kegagalan vaskular pada sepsis. Sebagai tambahan, bukti-bukti terakhir menunjukkan pentingnya endotel *glycocalyx* pada inflamasi mikrovaskular, dipercaya mempunyai peranan penting pada respons mikrovaskular terhadap sepsis.

Mekanisme terjadinya kegagalan mikrosirkulasi pada endotoxemia diantaranya perubahan reaksi vaskular, disfungsi endotel, leukosit, sel darah merah dan platelet/bekuan fibrin yang kaku. Bukti menunjukkan hematokrit dan *flow resistance*, permeabilitas, koagulasi dan adhesi leukosit mungkin diatur oleh *glycocalyx*. Endotelium yang ditutupi oleh *glycocalyx* juga mengandung *proteoglycan*, *hyaluronan glycosaminoglycan* dan secara selektif mengabsorpsi protein plasma. *Glycocalyx*

merupakan lapisan pertama yang kontak dengan jaringan darah dan berlanjut pada serangkaian proses deregulasi dimana akan terjadi disfungsi vaskular. Sebagai contoh pada percobaan yang dilakukan dengan merusak *glycocalyx* pada endotel terjadi perubahan *flow resistance* sekitar 20%. Selain itu perubahan pada ketebalan *glycocalyx* juga berhubungan dengan hilangnya cairan ke interstisial karena lapisan ini juga mengatur perpindahan cairan transvaskular. *Glycocalyx* juga sangat rentan terhadap radikal bebas, dimana dijumpai hilangnya *glycocalyx* dan defisit perfusi ke kapiler. Pemberian *activated protein C* dengan potensinya pada gangguan mikrosirkulasi telah menunjukkan efektif dalam mengurangi mortalitas. Penelitian-penelitian telah menguraikan mekanisme *activated protein C* pada mikrosirkulasi pasien dengan sepsis. Telah dilaporkan *activated protein C* mencegah berkurangnya *capillary density*, adhesi endotel dengan neutrophil dan meningkatkan kontrol tonus mikrovaskular. Keuntungan *activated protein C* adalah inhibisi mekanisme inflamasi dan kerusakan sel juga menjaga integritas endotel secara langsung maupun tidak langsung. Dimungkinkan mekanismenya melalui efek inhibisi degradasi *glycocalyx*.<sup>11</sup>

### **Hubungan Glycocalyx dengan Distribusi Oksigen Mikrosirkulasi**

Menjaga metabolisme aerobik sangatlah penting untuk proses pertumbuhan karena dengan metabolisme aerobik akan terbentuk 36 mol ATP bila dibandingkan dengan metabolisme anaerob yang hanya menghasilkan 2 mol ATP. Namun adekuatnya distribusi oksigen mikrosirkulasi dan penggunaannya juga penting. Pada proses inflamasi hipoksia jaringan bisa terjadi dengan dijumpai tingginya kadar laktat dan meningkatnya pCO<sub>2</sub>. Kondisi ini disebut "*oxygen extraction deficit*". Dengan adanya gangguan pada homeostasis mikrosirkulasi pada pasien dengan sepsis, hal ini dihubungkan dengan fungsi sekat vaskular, degradasi *glycocalyx* menyebabkan edema interstisial, yang secara tegas menurunkan oksigenasi jaringan. Oleh karena itu mengurangi edema interstisial bisa meningkatkan oksigenasi jaringan. Dengan memberikan proteksi pada *glycocalyx* terhadap kebocoran kapiler, terapi

cairan yang adekuat diperlukan untuk mengurangi akumulasi cairan pada kompartemen interstitial.<sup>12</sup>

### Strategi Terapi

Seperti dibahas di atas, endotel *glycocalyx* secara ekstensif terlibat dalam respons inflamasi yang berhubungan dengan sepsis dan disfungsi organ. Dengan demikian, strategi yang bertujuan untuk melindungi atau memperbaiki kerusakan *glycocalyx* menjelaskan target terapi sepsis. Dalam konteks ini terapi sepsis bisa dilakukan dengan suportif hemodinamik yang meliputi resusitasi cairan yang adekuat dan obat-obat vasopresor, mengatasi penyebab penyakit yang meliputi pengendalian sumber infeksi dan antibiotik yang adekuat. Pemberian hidrokortison dan pemberian *heparinase inhibition* telah diteliti selama dekade terakhir bertujuan untuk melindungi atau memperbaiki kerusakan *glycocalyx*.<sup>5,6,8,9</sup>

### Supportif Hemodinamik

#### Resusitasi cairan

Resusitasi cairan adalah salah satu prinsip dasar untuk pengelolaan sepsis. Namun, ada bukti yang muncul bahwa jenis dan jumlah cairan mempengaruhi *outcome*. Beberapa studi klinis telah menunjukkan bahwa hipervolemia memiliki pengaruh yang merugikan pada pasien, termasuk komplikasi kardiopulmoner, insufisiensi anastomosis, dan kematian. Sebuah pilotstudy dengan pasien bedah elektif menunjukkan bahwa hipervolemia meningkatkan pelepasan atrial natriuretik peptida (ANP) dan menyebabkan kerusakan endotel *glycocalyx*. ANP menyebabkan pergeseran yang cepat dari cairan intravaskular ke interstitial. Integritas *glycocalyx* dan interaksinya dengan protein plasma, khususnya albumin, dipengaruhi oleh manajemen cairan perioperatif. Ex vivo investigasi menunjukkan bahwa albumin mencegah ekstrasvasasi cairan di jantung lebih efektif daripada kristaloid atau koloid buatan. Efek ini adalah independen dari tekanan osmotik koloid, didasarkan pada interaksi albumin dengan endotel *glycocalyx*. Konsentrasi albumin yang sangat rendah dapat mempertahankan fungsi barrier endotel. Meskipun efek menguntungkan dari albumin dalam studi eksperimental, pada pasien dengan sepsis berat tidak meningkatkan

hasil. Hasil negatif dapat dijelaskan oleh fakta bahwa koloid menunjukkan reaksi, telah diprediksi se, jika *glycocalyx* tidak rusak maka di situ ada defisit volume. Bahkan, jika *glycocalyx* endotel rusak, gradien tekanan onkotik memainkan peran minimal karena sejumlah besar plasma kaya protein berpindah ke dalam ruang interstitial, sehingga meminimalkan gradien tekanan onkotik.<sup>3,4</sup>

### Pemberian Vasopresor dan inotropik

Tujuan akhir dari terapi hemodinamik pada sepsis dan syok septik adalah mengembalikan perfusi jaringan efektif dan memperbaiki metabolisme sel. Kefektifan terapi vasopresor dinilai dengan tercapainya target tekanan darah yang cukup untuk memperbaiki perfusi jaringan. Menurut surviving sepsis campaign 2016 obat vasopresor yang digunakan pada pasien sepsis adalah norepinefrin, vasopressin, epinefrin. Disarankan menggunakan dobutamin pada pasien yang tampak hipopofusi persisten walaupun sudah diberikan *loading* cairan yang adekuat dan vasopresor.<sup>6</sup>

### Mengatasi Penyebab Penyakit

#### Pengendalian sumber infeksi

Setelah diagnosis sepsis ditegakkan dan pengendalian sumber infeksi dipastikan diperlukan, maka mulai dipertimbangkan tindakan pengendalian sumber infeksi yang akan dilakukan. Upaya pengendalian sumber infeksi dapat dilakukan tindakan yaitu drainase cairan yang terinfeksi, debridement yang terinfeksi dan menghilangkan alat yang terinfeksi.<sup>9</sup>

#### Antibiotik yang adekuat

Terapi antibiotik awal secara empirik, adekuat dan tepat, akan meningkatkan angka harapan hidup. Pemilihan dan dosis antibiotik yang tidak tepat serta keterlambatan pemberian akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas.<sup>8</sup>

Peptida antimikroba sintetik mempunyai efek yang menjanjikan, bertindak sebagai obat yang ditambahkan pada kejadian antibiotik yang resisten. Dengan demikian, peptida antimikroba menurunkan respons inflamasi, membunuh bakteri, dan merangsang imunitas bawaan. Antimikrobal peptide memberikan proteksi

terhadap bakteri gram negatif, mereka menipiskan peradangan dan meningkatkan kelangsungan hidup pada infeksi bakteri gram positif, virus, dan *mix infection in vitro* dan dalam studi eksperimental *in vivo*. Dengan demikian, peptida antimikroba sintetik tampaknya menjadi agen anti-inflamasi yang poten pada sepsis disebabkan karena interaksi dengan *glycocalyx* endotel.<sup>3</sup>

### Pemberian Hidrokortison

Hidrokortison diketahui menunjukkan efek anti-inflamasi yang kuat. Dengan demikian, glukokortikoid menipiskan degradasi glikokaliks dengan menekan sitokin dan dirilisnya kemokin serta mengurangi migrasi sel inflamasi dan degranulasi sel mast. Pemberian hidrokortison mengurangi pelepasan syndecan-1, heparan sulfate, dan hyaluronan dan akan mengurangi postischemic oksidatif stres dan transudat. Selain itu, mikroskop elektron mengungkapkan *glycocalyx* sebagian besar utuh setelah pengobatan hidrokortison. Sebuah studi prospektif dengan 91 pasien yang menjalani operasi jantung menunjukkan bahwa stres perioperatif dengan hidrokortison akan mengurangi inflamasi sistemik dan memperbaiki outcome. Demikian pula, peran hidrokortison dalam terapi sepsis masih kontroversial. Meskipun bukti klinisnya ada, bahwa glukokortikoid meningkatkan efikasi vasopressor, tidak pasti apakah pasien mendapatkan hasilnya atau tidak.<sup>3</sup>

Hidrokortison menunjukkan efek protektif terhadap iskemik reperfusion injuri dan pada inflamasi general. Mencegah migrasi sel inflamasi dari sirkulasi ke jaringan dengan menghalangi sintesis kemokin dan sitokin. Mekanisme ini termasuk dalam perubahan dalam ekspresi dan aktivitas enzim yang memproduksi agen vasodilator seperti NO dan prostasiklin. Selanjutnya, glukokortikoid dikenal untuk mencapai penurunan *paracellular* permeabilitas untuk makromolekul. Meskipun glukokortikoid diterapkan secara rutin dalam pencegahan edema interstitial dan *swelling*. Stabilisasi mast-sel dengan hidrokortison dan pencegahan degranulasi dan menghambat kerusakan proteolitik untuk jaringan jantung dan *glycocalyx*, karena sel-sel mast membebaskan dan menghasilkan histamin, banyak sitokin, dan berbagai enzim (misalnya tryptase dan heparanase). Hal ini bisa dikaitkan dengan mempertahankan

fungsi *barrier* vaskular, yaitu dengan pencegahan penumpahan *glycocalyx*. Hal ini didukung oleh hasil dari penelitian pada pasien jantung di mana *preconditioning* dengan hidrokortison secara signifikan mengurangi *shading glycocalyx* pada iskemik reperfusion injuri dan TNF-alpha-induced *inflammation*. Saat ini, hidrokortison dianjurkan hanya untuk pengobatan pasien syok septik yang tidak membaik dengan volume terapi.<sup>3,4</sup>

### Heparinase Inhibition

Heparanase, sebuah heparan sulfate spesifik glukuronidase, memediasi terjadinya disfungsi ginjal dan trauma paru selama sepsis. *Unfractional Heparin* sebanding dengan sulfat heparan tetapi memiliki N- dan O-sulfat konten yang tinggi. *Unfractional Heparin* dikenal sebagai heparanase inhibitor yang potent; Namun, aktivitas antikoagulasi yang poten membatasi penggunaan terapi sebagai obat anti-inflamasi. Inhibisi heparanase oleh *N-acetylated heparin* (NAH) mencegah endotoxemia dihubungkan dengan hilangnya *glycocalyx* dan adhesi neutrofil. Inhibisi heparanase tampaknya menjadi pelindung setelah onset sepsis. Tertundanya inhibisi heparanase 24 jam setelah onset sepsis dapat menyebabkan *hyperpermeability* endotel paru, menunjukkan bahwa heparin merupakan *lung-protective intervention* ketika sepsis. Heparin dan turunannya dapat mengikat histon melalui interaksi elektrostatis, yang menunjukkan mediator inflamasi pada sepsis terkait *acute lung injury*. Namun, *unfractional heparin* cenderung memperburuk cedera pada pasien dengan komplikasi perdarahan. Data yang dilaporkan menunjukkan bahwa inhibisi heparanase, terutama dengan *N-acetylated heparin*, mungkin menjadi terapi yang menjanjikan dalam terapi sepsis. Namun, diperlukan penelitian eksperimental dan studi klinis yang banyak untuk memverifikasi strategi ini.<sup>3</sup>

### Simpulan

Endotel *glycocalyx* merupakan bagian penting dalam *barrier* vaskular. Keadaan inflamasi, hiperglikemia, iskemia, dan hipervolemia dapat menyebabkan kerusakan *glycocalyx*. Kerusakan



*glycocalyx* menyebabkan cairan terekstrasvasasi ke interstisial. Peningkatan syndecan1 dalam plasma berhubungan dengan kerusakan endotel dan degradasi *glycocalyx*. Strategi yang bertujuan untuk melindungi atau memperbaiki kerusakan *glycocalyx* terutama hidrokortison, albumin, dan resusitasi cairan yang adekuat telah diteliti selama dekade terakhir.

### Daftar Pustaka

1. Chappell D, Jacob M, Becker BF, Hofmann-Krefer K, Conzen P, Rehm M, Expedition glycocalyx: a newly discovered “ Great Barrier Reef”. *Anaesthetist*.2008;57:959–69.
2. Rodseth A.The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69:777–84
3. Martin L, Patrick K, Elisabeth Z, Tobias S, The endothelial glycocalyx:new diagnostic and therapeutic approaches in sepsis. Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International,2016 (1):3758278
4. Becker BF, Daniel C, Dirk B, Thorsten A, Matthias J, Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential, *Cardiovasc Res*, 2010;87: 300–10
5. Chelazzi C, Gianluca V, Paola M, Raffaele DG, Chiara A. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability, *Crit Care*. 2015; 19:26.
6. Rhodes A, Laura EE, Waleed A, Mitchell ML, Massimo A, Ricard F, dkk, Surviving sepsis campaign: international guideline for management of sepsis and septic shock: *Inten Care Med*, 2016,43: 304–77
7. Woodcock TE, Woodcock TM.Revised starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy.*Br J of Anaesth*,2012; 108(3):384–94.
8. Pratista H, Terapi antimikroba pada sepsis dan syok septik, *Penatalaksanaan sepsis dan syok sepsik: surviving sepsis campaign bundle*.Perdici.2014.
9. Tatang ER, Samsirun H, Pengendalian sumber infeksi penyebab sepsis, *Penatalaksanaan sepsis dan syok sepsik: surviving sepsis campaign bundle*.Perdici.2014.
10. Kolálová H, Barbora A, Lenka ŠŠ,Anna K, Lukáš K, Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. Hindawi Publishing Corporation, *Mediators of Inflammation*, 2014;2014(1): 694312
11. Merechal X, Favory R, Joulin O, Montaigne D, Hassoun S, Decoster B, dkk. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock* 2008;29(5):572–6
12. Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:155–62.
13. Chappell D, Dirk B, Julia P, Matthias J, Florian B, Michael V, dkk, Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *CritCare* 2014;18:538.