

Vasopresin and Corticosteroid use in Septic Shock: A Review

Baiq Auliya Cahya Putri¹, Silvi Sari Dewi¹, Atika Soleha¹, Dela Serlina¹, Baiq Wanda Anisa¹, Salman Elwaro Saufi¹, Indah Sapta Wardhani², Philip Habib²

¹ Pendidikan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

² Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Penyakit Dalam RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat, Mataram, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i4.5159>

Article Info

Received : August 27, 2024

Revised : October 18, 2024

Accepted : November 10, 2024

Abstract: Septic shock is a life-threatening organ dysfunction accompanied by abnormalities in the circulatory, cellular and metabolic systems, thereby increasing the risk of death due to the body's response to an infection. Sepsis remains a global health and economic problem. The condition of sepsis is caused by increased capillary permeability and decreased peripheral vascular resistance so it is classified as distributive shock. The main treatment for this condition is fluid resuscitation accompanied by administration of inotropic agents (vasopressors), administration of antibiotics and reducing excessive inflammation in the body. Several new studies regarding the efficacy of vasopressin therapy with corticosteroids are also being considered. Therefore, this study will discuss septic shock and its management, especially with a combination of vasopressin and corticosteroids.

Keywords: Shock, Sepsis, Sepsis shock, Vasopressin, Corticosteroids, Hydrocortisone

Citation:

Putri, Baiq. A.C., Dewi, Silvi. S., Soleha, Atika., Serlina, Dela., Anisa, Baiq. W., Saufi, Salman. E., Wardhani, Indah. S., & Habib, Philip. (2023). *Vasopresin and Corticosteroid use in Septic Shock: A Review*. *Jurnal Kedokteran Unram* : 13(4) : 208-215. Doi: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i4.5159>

Pendahuluan

Internasional consensus ketiga di tahun 2016 mendefinisikan sepsis sebagai suatu kondisi disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi tubuh terhadap infeksi. Syok sepsis adalah komplikasi terberat dari sepsis dengan adanya abnormalitas sistem sirkulasi, seluler dan metabolik sehingga meningkatkan risiko kematian, dan masih menjadi salah satu penyebab kematian di Intensive Care Unit (ICU) secara global (20%) (Cecconi et al., 2018; Mahapatra & Heffner, 2023). Kondisi ini akan menyebabkan gejala meliputi respons inflamasi sistemis seperti demam, takikardi, takipnea, leukositosis akibat adanya kelompok sistem imun pro- inflamasi dan anti-inflamasi yang diaktifkan secara bersamaan dan adanya kerusakan mikrovaskular dan aktivasi kaskade lainnya (Mahapatra & Heffner, 2023).

Sepsis masih menjadi suatu masalah kesehatan dan ekonomi global. Kejadian sepsis di dunia tiap tahunnya diperkirakan sebesar 31,5 juta, dengan 19,4 juta dikategorikan dalam sepsis berat, dan menyebabkan

kematian sebesar 5,3 juta. Indonesia yang merupakan negara dengan populasi terpadat ke-4 di Dunia memiliki insiden penyakit menular (communicable disease) yang tinggi. Beban sepsis pada populasi di Indonesia juga meningkat (Purba et al., 2020). Sepsis ini dapat disebabkan baik dari infeksi primer ataupun infeksi nosokomial akibat rawat inap yang berkepanjangan (80% kasus). Sumber Infeksi yang menyebabkan sepsis paling banyak ditemukan berasal dari paru (64%), abdomen (20%), peredaran darah (15%) dan saluran genitourinaria (14%) (Cecconi et al., 2018).

Kondisi syok sepsis yang merupakan perburuan dari sepsis dengan adanya hipotensi yang refrakter meski telah mendapat resusitasi cairan. Kondisi ini disebabkan oleh adanya peningkatan permeabilitas kapiler dan penurunan resistensi pembuluh darah perifer, sehingga syok sepsis digolongkan dalam syok distributive (Mahapatra & Heffner, 2023). Oleh karena itu, tatalaksana utama dari kondisi ini yaitu tatalaksana awal instabilitas hemodinamik yang dialami

dengan pemasangan akses intravena dan pemberian resusitasi cairan serta pemberian vasopressor untuk mengembalikan volume intravascular, meningkatkan cardiac output dan hantaran oksigen. Selain itu, pasien juga diberi tatalaksana antibiotic secepatnya (dalam 1 jam pertama setelah terdiagnosis), dengan pemberian antibiotic disesuaikan dengan hasil kultur (Cecconi et al., 2018; Guarino et al., 2023).

Pemberian vasopressor atau agen vasoaktif sebagai lini pertama pada syok sepsis adalah norepinefrin. Norepinefrin (NE) merupakan adrenergik α -1/ β -1 agonis yang secara dominan menunjukkan efeknya pada tingkat pembuluh darah, meningkatkan tekanan pengisian pembuluh darah dan mendistribusikan kembali aliran darah melalui efek venokonstriktif. Selain itu, obat ini meningkatkan kontraktilitas miokard dan curah jantung (meningkatkan preload) serta berdampak kecil pada detak jantung (Guarino et al., 2023). Selain NE, pilihan agen vasoaktif lainnya berupa vasopressin (lini kedua), diikuti dengan epinefrin, dobutamine dan dopamine. Beberapa studi juga menyebutkan bahwa pemberian antiinflamasi berupa kortikosteroid (hidrokortison) pada syok sepsis dapat memberi luaran yang lebih baik. Terapi kombinasi vasopresin dan steroid menghasilkan angka kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan norepinefrin ditambah steroid (masing-masing 35,9% vs 44,7%; perbedaan, - 8,8%; 95% CI, - 16,7 hingga -0,9). Sebaliknya, pasien yang dirawat dengan vasopresin dan tidak menerima kortikosteroid memiliki peningkatan angka kematian dibandingkan dengan pasien yang menerima norepinefrin dan tanpa kortikosteroid (33,7% vs 21,3%; perbedaan, 12,3%; 95% CI, -0,2 hingga 24,9) (Guarino et al., 2023). Literatur review ini akan membahas terkait definisi, etiologi, diagnosis dan tatalaksana sepsis khususnya pemberian vasopressor dan hidrokortison.

Tinjauan Pustaka

Definisi

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi tubuh menghadapi suatu infeksi, dan suatu komplikasi sepsis yang disertai gangguan sirkulasi, seluler atau metabolic yang menyebabkan angka mortalitas yang lebih tinggi disebut syok sepsis (Ortiz Marín et al., 2019). Syok sepsis merupakan suatu kondisi sepsis (kecurigaan atau

tercatat adanya infeksi) dengan hipotensi sistolik persisten <90 mmHg atau tekanan darah arteri rata-rata <65 mmHg, meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat dan tidak dapat dijelaskan oleh penyebab lain serta terdapat bukti hipoperfusi jaringan (Basodanet al., 2022).

Epidemiologi

Pada studi di Rumah Sakit (RS) Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa kejadian syok sepsis di tahun 2009-2011 menempati posisi penyebab kematian tertinggi selama 3 tahun berturut-turut (49% di tahun 2009 menjadi 55% di tahun 2011). Selain itu pada pengamatan selama 1 bulan pada tahun 2012 didapatkan 23/84 kasus mengalami syok sepsis dan sepsis berat di RSCM Jakarta, dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% dan angka kematian pada fase dini mencapai 34,7% (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Selain itu pada sebagian besar kasus, sekitar 60-70% dari seluruh kasus kondisi ini berupa infeksi nosokomial, disertai dengan penyakit yang didapat di rumah sakit di luar ICU sebesar 20-30%, dan kasus yang berasal dari ICU sekitar 5%-9% (paling jarang) (Ortiz Marín et al., 2019).

Etiologi

Penyebab terbesar sepsis adalah bakteri Gram negatif (60-70% kasus). Staphylococci, pneumococci, streptococci, dan bakteri Gram positif lain lebih jarang menimbulkan sepsis dengan angka kejadian antara 20-40% dari seluruh angka kejadian sepsis. Jamur oportunistik, virus, atau protozoa juga dilaporkan dapat menimbulkan sepsis namun lebih jarang lagi (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Selain itu, sindrom sepsis dapat disebabkan oleh strain bakteri yang resistan terhadap beberapa obat (Staphylococcus yang resisten terhadap metisilin (MRSA), enterokokus yang resisten terhadap vankomisin (VRE)) sedang meningkat dengan insiden saat ini hingga 25%; virus dan parasit menyebabkan kasus yang jauh lebih sedikit dan teridentifikasi pada 2% hingga 4% kasus (Mahapatra & Heffner, 2023).

Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya sepsis yaitu: Diabetes, Keganasan, Penyakit ginjal dan hepar kronis, Penggunaan kortikosteroid, keadaan immunosupresi, luka bakar, operasi yang luas, trauma, adanya kateter yang menetap, rawat inap yang berkepanjangan, hemodialisis, dan usia lanjut. (Mahapatra & Heffner, 2023).

Patofisiologi

inflamasi dan anti inflamasi dari sistem imun innate,

sistem komplemen dan koagulasi, perubahan metabolisme, perubahan hormonal, sitopatik, hipoksia, dan disfungsi epitel dan mikrosirkulasi (Armstrong et al., 2017; Ortiz Marín et al., 2019). Sepsis juga ditandai dengan “endothelial response” yang destruktif dari host, menyebabkan endotheliopati dan disfungsi molekulernya. Aktivasi complement menghasilkan membrane attack complex (MAC) dan ini memicu endotelopati, yang mengaktifkan dua jalur molekuler independen: inflamasi dan mikrotrombotik (Ortiz Marín et al., 2019).

Ciri syok septik adalah hipotensi. Meskipun disfungsi jantung dan hypovolemia berkontribusi terhadap hipotensi, hilangnya reaktivitas otot polos pembuluh darah menyebabkan vasodilatasi perifer yang merupakan mekanisme utama terjadinya hipotensi pada syok sepsis. Vasodilatasi pada sepsis dimediasi terutama oleh 2 mekanisme, yaitu peningkatan nitric oxide (NO) dan sintesis prostasiklin. A calcium-independent NO synthase diinduksi oleh interaksi endotoksin dengan sel endotel vaskular, menyebabkan meningkatkan kadar NO. Prostrasiklin dilepaskan oleh sel endotel sebagai respons terhadap kedua endotoksindan sitokin inflamasi. Oleh karena itu hipotensi akibat sepsis masih sulit diatasi dengan penatalaksanaan awal berupa resusitasi cairan (Armstrong et al., 2017; (Armstrong et al., 2017; Mahapatra & Heffner, 2023; Ortiz Marín et al., 2019).

Studi lainnya juga menyebutkan syok septik dibedakan dari keadaan syok lainnya sebagai jenis syok distributif (Mahapatra and Heffner, 2023). Tindakan kombinasi mediator inflamasi (histamin, serotonin, superradikal, enzim lisosom) yang diuraikan sebagai respons terhadap endotoksin bakteri menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan penurunan resistensi pembuluh darah perifer. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan afterload dan penurunan preload akibat penurunan aliran balik venadari ketiga jaras. Penurunan Stroke volume awalnya diakomodasi oleh peningkatan denyut jantung, yaitu syok septik terkompensasi. Akibatnya, pasien berada dalam keadaan hiperdinamik yang merupakan ciri syok septic (Mahapatra & Heffner, 2023).

Secara klinis, pasien memiliki prekordium yang dinamis dengan adanya klinis takikardia dan penurunan denyut di perifer sebagai kompensasi awal. Saat di palpasi masih teraba hangat, namun mengalami penurunan capillary refill time (CRT). Hal ini digambarkan sebagai warm shock. Ketika syok berlangsung menetap, peningkatan produksi katekolamin menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer, dan Ketika tubuh berupaya mengalihkan darah dari jaringan non-vital (saluran pencernaan, ginjal, otot, dan kulit) ke jaringan vital (otak

dan jantung) menyebabkan klinis yang disebut sebagai cold shock (karena pada palpasi teraba akral dingin, dan terjadi penurunan CRT). Memahami patofisiologi dan rangkaian syok septik sangat penting dalam memulai tindakan pengobatan yang tepat (Mahapatra & Heffner, 2023).

Diagnosis

Sepsis adalah keadaan klinis yang berada dalam rangkaian keadaan patofisiologis, dimulai dengan sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS) dan berakhir dengan sindrom disfungsi multiorgan (MODS) sebelum kematian. Tanda-tanda awal peradangan ditandai dengan hal-hal berikut (Mahapatra and Heffner, 2023):

- Demam (suhu lebih tinggi dari 38 C atau hipotermia (suhu kurang dari 36 C)
- Takikardia (denyut jantung lebih dari 90 denyutper menit),
- Takipnea (kecepatan pernapasan lebih dari 20 napas per menit)
- Leukositosis (WBC lebih besar dari 12.000/cu mm) / leukopenia (sel darah putih (WBC) kurang dari 4.000/cu mm) dengan atau tanpa bandemia (lebih dari 10%).

Kehadiran 2 dari 4 tanda klinis ini diperlukan untuk diagnosis SIRS. Setelah itu, SIRS dengan adanya bukti sumber infeksi akan terdiagnosis dengan sepsis. Selain 4 tanda diatas ada beberapa kondisi lain yang dijadikan untuk diagnosis sepsis, dan sepsis berat (Tabel 1).

Tabel 1. Kriteria Diagnosis sepsis dan Sepsis berat.

<p>Infeksi didefinisikan atau dicurigai, dan beberapa (2 atau lebih) hal berikut:</p>
<p>Variabel umum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demam (>38,3 C) • Hipotermia (suhu inti tubuh <36 C) • Laju jantung >90x/menit atau lebih dari 2SD diatas nilai normal sesuai usia • Takipnea (laju napas >20x/menit atau PCO243 mmHg. Khusus pada populasi luka bakar, takipnea didefinisikan sebagai RR >24x/menit) • Perubahan status mental

- Edema signifikan atau keseimbangan cairan positif (>20 ml/kgbb dalam 24 jam)
- Hiperglikemia (glukosa plasma >140 mg/dl atau 7,7 mmol/L) tanpa ada riwayat diabetes

Variabel Inflamasi

- Leukositosis (hitung leukosit >12.000/uL)
- Leukopenia (leukosit <4.000/uL)
- Hitung leukosit normal dengan lebih dari 10% bentuk imatur
- C-reactive protein (CRP) plasma >2SD diatas normal
- Prokalsitonin plasma >2SD normal

Variabel Hemodinamik

- Hipotensi arterial (TDS <90mmHg, MAP <70 mmHg, atau penurunan TDS >40 mmHg pada orang dewasa, atau <2 SD dibawah nilai normal usia tersebut)

Variabel disfungsi organ

- Hipoksemia arterial (PaO₂/FiO₂ <300 mmHg)
- Oliguria akut (produksi urin <0,5 ml/kgbb/jam) elama paling tidak 2 jam meski sudah mendapat resusitasi cairan yang adekuat
- Peningkatan kreatinin (Cr) >0,5 ng/dl atau 44,2 umol/L
- Kelainan koagulasi (INR >1,5 atau aPTT >60 detik)
- Ilius (tidak ada bising usus)
- Trombositopenia (hitung trombosit <100.000/uL)
- Hyperbilirubinemia (bilirubin total >4 mg/dL atau 70 umol/L)

Kondisi yang telah terjadi sebelum episode sepsis tidak termasuk dalam kriteria. Jika bilirubin tidak dikerjakan penilaian ikterik secara klinis dapat digunakan

Variabel perfusi jaringan

- Hiperlaktatemia (>1 mmol/L) beberapa laboratorium menggunakan batas 2 mmol/L
- Penurunan CRT atau kulit bercak (*mottle skin*)

Selain kriteria diatas the European Society of Intensive Care Medicine dan SCCM pada taun 2016 merumuskan kriteria baru diagnosis sepsis dengan Sistem skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (Gambar 2). Skor SOFA dapat digunakan untuk mengetahui tingkat disfungsi organ dan risiko kematianpada pasien ICU. Skor ini digunakan saat: SOFA dapat digunakan pada semua pasien yang dirawat di ICU dan tidak jelas apakah SOFA dapat diandalkan untuk pasien asal transfer ICU lain. Perhitungan skor SOFA menggunakan nilai terburuk setiap variabel dalam periode 24 jam sebelumnya. Selain Skor SOFA, alat skrining singkat yang dapat digunakan menilai risiko sepsis yaitu skor qSOFA (quick SOFA). Tiga kriteria qSOFA adalah laju napas ≥ 22 x/menit, perubahan kesadaran, dan tekanan darah sistolik (TDS) ≤100 mmHg. Skor qSOFA ini tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis sepsis.

Syok septik memiliki berbagai tanda dan gejala, namun, yang paling penting dan umum adalah yang menentukan syok septik adalah sepsis (dugaan atau tercatat adanya infeksi) dengan hipotensi sistolik persisten <90mmHg atau tekanan darah arteri rata-rata <65mmHg, meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat dan tidak dapat dijelaskan oleh penyebab lain

Table 1. Sequential Organ Failure Assessment Score

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory	PaO ₂ /FiO ₂ > 400 SpO ₂ /FiO ₂ > 302	PaO ₂ /FiO ₂ < 400 SpO ₂ /FiO ₂ < 302	PaO ₂ /FiO ₂ < 300 SpO ₂ /FiO ₂ < 221	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 SpO ₂ /FiO ₂ < 142	PaO ₂ /FiO ₂ < 100 SpO ₂ /FiO ₂ < 67
Cardiovascular (doses in mcg/kg/min)	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP ≥ 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or ANY dobutamine	Dopamine > 5 Norepinephrine ≤ 0.1 Phenylephrine ≤ 0.8	Dopamine >15 or Norepinephrine > 0.1 Phenylephrine > 0.8
Liver (bilirubin, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Renal (creatinine, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5.0
Coagulation (platelets x 10 ³ /mm ³)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologic (GCS score)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

According to Sepsis-3, a new (or presumed new) increase in SOFA score above baseline in the presence of infection makes the diagnosis of sepsis. Increasing SOFA scores are associated with incremental increases in mortality.

Abbreviations: GCS, Glasgow coma scale; FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, arterial oxygen pressure; SOFA, sequential organ failure assessment (score); SpO₂, oxygen saturation.

Gambar 2. SOFA skor untuk diagnosis sepsis.

Sumber:

<https://www.ebmedicine.net/topics/infectious-disease/sepsis-septic-shock>

Tatalaksana

Tatalaksana dari sepsis dapat dilihat sesuai dengan

algoritma pada gambar 3. Tatalaksana dimulai dari stabilisasi pasien, dengan primary survey. Tatalaksana sepsis terkini dibagi menjadi tatalaksana resusitasi awal dan manajemen infeksi. Dalam 3 jam pertama setelah timbulnya syok septik, dilakukan

- Pengukuran kadar laktat
- Memperoleh hasil kultur darah sebelum antibiotik, pemberian antibiotik spektrum luas
- Kristaloid 30 ml/kg untuk hipotensi atau laktat \geq 4 mmol/L.

Bagian kedua, berisi semua langkah terapeutik yang harus dilakukan dalam waktu 6 jam setelah timbulnya syok septik:

- Pemberian vasopresor (untuk hipotensi yang tidak merespons penggantian cairan awal) untuk menjaga tekanan arteri rata-rata (MAP) \geq 65 mmHg. Target MAP 65-75 mmHg umumnya cukup untuk pasien syok sepsis namun MAP sekitar 75 - 85 mm Hg lebih disarankan untuk pasien dengan riwayat hipertensi kronis
- Pengukuran tekanan vena sentral (CVP) dan saturasi oksihemoglobin vena (ScvO₂) ketika hipotensi

Selain terapi di atas terapi lainnya yang dapat diberikan pada syok sepsis, diantaranya:

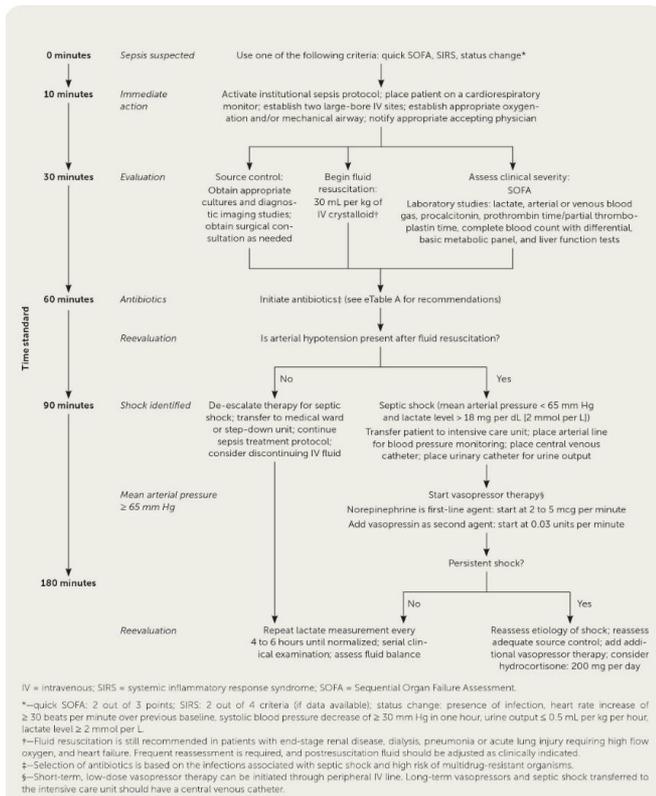
- Heparin
Pasien dengan sakit kritis mempunyai risiko tinggi terkena Deep vein thrombosis dan emboli paru. Pemberian heparin harus disertakan dalam pengobatan kasus ini, selain itu sepsis/syok septik dapat menyebabkan koagulasi intravaskular diseminata, suatu komplikasi yang mengancam jiwa yang ditandai dengan penekanan fibrinolisis, yang sering menyebabkan kegagalan banyak organ. Pemberian terapi ini menurut pedoman SSC juga sangat direkomendasikan sebagai profilaksis tromboemboli vena (VTE) melalui pemberian heparin dengan berat molekul rendah (LMWH) daripada unfractionated heparin (UFH) (Gauer et al., 2020; Guarino et al., 2023).
- Pemberian insulin
Kondisi stress induced hiperglikemia, akibat peningkatan pelepasan glukokortikoid dan

catekolamin serta resistensi insulin, merupakan efek umum dan dapat memperburuk outcome pasien septic. Pada pasien sakit kritis, infus insulin harus selalu dipilih dibandingkan pengobatan antidiabetes oral (Gauer et al., 2020; Guarino et al., 2023).

- Steroid
Adanya kondisi pro-inflamasi dan kaskade sitokin diperkirakan memberikan kontribusi yang signifikan terhadap manifestasi sepsis, berbagai penelitian telah mengusulkan penggunaan pengobatan steroid; namun, data yang mendukung penggunaan obat-obatan ini masih belum meyakinkan. Sejauh ini, hanya hidrokortison (dengan dosis 200 mg/mati) yang direkomendasikan oleh SSC untuk pasien syok septik dewasa yang tidak mencapai target MAP meskipun telah diberikan vasopresor. Dalam meta-analisis baru-baru ini yang melibatkan lebih dari 9000 subjek, Fong dkk. menunjukkan bahwa glukokortikoid memperpendek waktu resolusi syok septik dan durasi MV namun tidak mempengaruhi lama rawat inap atau mortalitas. Khususnya, kombinasi glukokortikoid dan fludrokortison meningkatkan angka kematian jangka pendek dan jangka panjang (Guarino et al., 2023; Ortiz Marín et al., 2019).

Pemberian terapi kortikosteroid dalam bentuk hidrokortison masih menunjukkan bukti klinis yang lemah, sehingga penelitian lebih lanjut disarankan (Gauer et al., 2020)

- Pemberian transfusi Packed red blood cells (PRC)
Pemberian transfusi ini hanya direkomendasikan pada kondisi kadar Hb \leq 7 g/dL (70 g/L) pada dewasa yang tidak disertai dengan iskemi miokard, hipoksemia yang berat ataupun disertai perdarahan akut. Bukti secara klinis menunjukkan hasil yang kuat, dan pada studi meta-analisis terbaru yang sebagian besar mencakup studi observasional dan satu uji cobaterkontrol secara acak (RCT) (uji coba TRISS), menyimpulkan bahwa hal tersebut bersifat restriktif, dan transfusi sel darah merah pada sepsis tidak mempunyai manfaat atau bahaya dibandingkan dengan strategi transfusi liberal (Armstrong et al., 2017; Gauer et al., 2020).



Gambar 3. Algoritma tatalaksana Sepsis hingga syoksepsis. Sumber; (Gauer et al., 2020)

Pemberian Agen Inotropik pada Syok Sepsis

Penggunaan obat inotropik merupakan salah satu landasan pengobatan syok septik. Patogenesis kondisi ini berkaitan dengan hilangnya tonus vasomotor yang mengakibatkan vasodilatasi sistemik dan hipotensi. Karena MAP 60 - 65 mmHg dianggap sebagaiambang batas peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas, SSC merekomendasikan target MAP sebesar 65 mmHg dan mengindikasikan norepinefrin (NE) sebagai obat pilihan pertama (Gauer et al., 2020; Guarino et al., 2023; Russell et al., 2018).

NE adalah agonis adrenergik α -1/ β -1 yang secara dominan menunjukkan efeknya pada tingkat pembuluh darah, dengan meningkatkan tekanan pengisian pembuluh darah dan mendistribusikan kembali aliran darah melalui efek venokonstriktif (Russell et al., 2018). Selain itu, NE juga meningkatkan kontraktilitas miokard dan curah jantung (meningkatkan preload) dan memiliki dampak kecil pada detak jantung. Idealnya, pemberian obat inotropikharus dilakukan dalam 1 jam pertama jika resusitasi cairan saja tidak cukup untuk mencapai MAP yang diinginkan. Berbagai penelitian juga telah menunjukkan bahwa

pemberian NE dini (dengan dosis 0,1-1,2 μ g/kg/menit) dapat meningkatkan outcome pasien dengan syok sepsis, meskipun hasilnya masih kontroversial (Gauer et al., 2020; Guarino et al., 2023). Selain itu, pemberian NE dini juga telah terbukti efektifdalam memperpendek lama rawat inap dan mengurangi angka kematian. Karena komponen β - adrenergik kardiomiosit belum diubah pada tahap awalsyok, infus NE yang cepat memperbaiki perfusi koroner dengan meningkatkan tekanan diastolik atrium. Selain itu, pemberian inotropik dini nampaknya berhasil merangsang mikrosirkulasi, dengan efeknya pada peningkatan perfusi jaringan dan oksigenasi. Akhirnya,melalui efek vasoaktifnya pada sirkulasi perifer, NE memungkinkan pemberian jumlah kristaloid yang lebih kecil, sehingga menghindari risiko kelebihan cairan (Guarino et al., 2023).

Pada kondisi gagalnya pencapaian target MAP setelah pemberian NE, pemberian agen vasoaktif berupa vasopresin (dengan dosis >0.03 unit per menit) dapat ditambahkan sebagai terapi lini kedua, diikuti dengan epinefrin (dosis 20-50 mcg/menit) jika diperlukan (Gauer et al., 2020). Vasopresin (hormon antidiuretic atau VP) adalah suatu komponen yang diproduksi di inti paraventrikular dan supraoptic hipotalamus, kemudian dilepaskan dari pituitary posterior. VP memiliki dua peran berbeda, efek utamanya adalah mengendalikan osmolaritas dengan menstimulasi reseptor vasopresin (V2) di Tubulus ginjal distal yang berbelit-belit, menyebabkan reabsorpsi air dan penurunan osmolaritas. Efeknya terhadap darah sangatkecil. Dalam keadaan syok, vasopresin berikatan dengan reseptor di otot polos pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi dan petahanan tekanan darah, selain itu pada keadaan syok, vasopresin mempunyai pengaruh yang sangat kecil pada osmolaritas (Gordon, 2011; Guarino et al., 2023).Beberapa studi sebelumnya (2 studi RCT) menunjukkan bahwa efikasi VP bila digunakan sendiri lebih besar dibandingkan NE pada kasus syok septik yang tidak terlalu parah, sehingga memudahkan pencapaian target MAP (Gordon, 2011)lebih awal. Tujuannya tidak hanya untuk menyadarkan sistem kardiovaskular tetapi juga untuk membatasi efek samping akibat kelebihan adrenergik. Namun, dua meta-analisis baru-baru ini yang menilai efek pemberian VP menyimpulkan bahwapemberian VP secara dini tidak berhubungan dengan penurunan mortalitas jangka pendek, lama rawat inap di ICU yang lebih pendek, atau LOS, namun dapat mengurangi penggunaan terapi pengganti ginjal (RRT) (Gordon, 2011; Guarino et al., 2023).

Interaksi Vasopresin dengan Kortikosteroid

Interaksi VP dengan steroid baru-baru ini dikemukakan bahwa penurunan angka kematian pada syok septic dikaitkan dengan interaksi 2 obat ini.

Vasopresin dan kortikosteroid keduanya biasa digunakan pada syok septik dan keduanya meningkat responsif terhadap katekolamin endogen dan infus. Namun, sedikit yang diketahui tentang bagaimana mereka berinteraksi. Studi VASST (Vasopressin in Septic Shock Trial) melaporkan bahwa terdapat interaksi yang signifikan secara statistik antara pengobatan vasopresin/noradrenalin dan

pengobatan kortikosteroid ($p=0,008$). Kombinasi vasopresin dan steroid menyebabkan penurunan yang signifikan terhadap angka kematian dibandingkan dengan noradrenalin plus steroid (masing-masing 35,9% vs 44,7%, $p=0,03$). Selain itu didapatkan disfungsi organ yang lebih rendah yang ditunjukkan dengan peningkatan usia dan durasi bebas syok, penurunan penggunaan ventilasi mekanis, dan gagal ginjal. Sebaliknya, pasien yang diobati dengan vasopresin dan tidak dengan kortikosteroid memiliki kecenderungan peningkatan angka kematian (33,7% vs 21,3%, $p=0,06$) (Gordon, 2011).

Adanya interaksi yang kompleks di antara keduanya obat ini melibatkan axis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan axis hipotalamus-hipofisis-vasopresin. Vasopresin berikatan dengan reseptor V3 yang terletak di hipofisis anterior dan dapat meningkatkan produksi hormon adrenokortikotropin (ACTH) dan sekresinya. Demikian pula, kortikosteroid dapat meningkatkan vasopressin messenger RNA14, tetapi penelitian lain menemukan bahwa kortikosteroid tidak mengubah kadar vasopresin15 dan lain-lain yang menunjukkan bahwa kortikosteroid sebenarnya dapat menekan ekspresi gen (Gordon, 2011).

Kesimpulan

Sepsis yang berlanjut hingga menyebabkan gangguan pada mikrosirkulasi dan metabolisme dengan kondisi hipotensi menetap meski telah mendapat resusitasi cairan yang adekuat disebut dengan syok sepsis. Kondisi hipotensi disebabkan oleh vasodilatasi perifer yang luas sehingga dalam tatalaksana diperlukan penggunaan agen tambahan berupa agen inotropik yang dapat menyebabkan vasokonstriksi perifer, sehingga dapat mencapai MAP target. Pemberian tatalaksana lainnya seperti antiinflamasi karena adanya inflamasi luas pada kondisi sepsis berupa

kortikosteroid mungkin dapat memperbaiki outcome syok sepsis, dan mengurangi mortalitas. Studi lebih lanjut terkait pemberian kombinasi agen inotropik dengan kortikosteroid memerlukan studi lebih lanjut, sehingga dapat mendapatkan bukti yang kuat untuk diterapkan dalam tatalaksana syok sepsis kedepannya.

DAFTAR PUSTAKA

Armstrong, B. A., Betzold, R. D., & May, A. K. (2017). Sepsis and Septic Shock Strategies. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 97, Issue 6, pp. 1339–1379). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.07.003>

Basodan, N., Al Mehmadi, A. E., Al Mehmadi, A. E., Aldawood, S. M., Hawsawi, A., Fatini, F., Mulla, Z. M., Nawwab, W., Alshareef, A., Almhadi, A. H., Ahmed, A., Bokhari, A., & Alzahrani, A. G. (2022). *Septic Shock: Management and Outcomes*. Cureus. <https://doi.org/10.7759/cureus.32158>

Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018). Sepsis and septic shock. In *The Lancet* (Vol. 392, Issue 10141, pp. 75–87). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)

Gauer, R., Forbes, D., & Boyer, N. (2020). Sepsis: Diagnosis and Management. *American Academy of Family Physicians*, 101(7). <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0401/p409.pdf>

Gordon, A. (2011). Rationale Mechanism of action. *Journal The Intensive Care Society*, 12(1). <https://doi.org/10.1177/175114371101200105>

Guarino, M., Perna, B., Cesaro, A. E., Maritati, M., Spampinato, M. D., Contini, C., & De Giorgio, R. (2023). 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>

Kementerian Kesehatan RI. (2017). KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/342/2017 PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA SEPSIS. In Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

https://yankes.kemkes.go.id/unduhannya/fileunduhan_1610419769_850165.pdf

Mahapatra, S., & Heffner, A. C. (2023, July 12). Septic Shock.

StatPe

arls.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939/>

Ortiz Marín, P. A., Felipe, A., Ávila, S., Camilo, J., Garzón, A., Marcela, D., Andrade, R., Daniel, J., Reyes, S., María, R., Yepes, B., Henao, D. F., Barón Muñoz, E. A., Mauricio, W., Beltrán, P., David, J., & Padilla, V. (2019). The Landscape and Demographic Features Associated with Ferret Badger Rabies in Taiwan East Area. In *International Journal of Collaborative Research*

on Internal Medicine & Public Health (Vol. 11, Issue 2). Purba, A. K. R., Mariana, N., Aliska, G., Wijaya, S. H., Wulandari, R. R., Hadi, U., Hamzah, Nugroho, C. W., van der Schans, J., & Postma, M. J. (2020). The burden and costs of sepsis and reimbursement of its treatment in a developing country: An observational study on focal infections in Indonesia. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.075>

Russell, J. A., Rush, B., & Boyd, J. (2018). Pathophysiology of Septic Shock. In *Critical Care Clinics* (Vol. 34, Issue 1, pp. 43-61). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.005>