



Update Tatalaksana Sepsis

Ivan Aristo Suprpto Putra
 RSUD Kota Surakarta, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pembaharuan definisi dan kriteria sepsis dari menggunakan istilah Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS) menjadi *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA); SOFA merupakan kriteria penilaian kerusakan organ. SOFA score ≥ 2 dan qSOFA ≥ 2 menunjukkan adanya sepsis. Manajemen resusitasi awal sepsis meliputi: resusitasi cairan awal, pemberian antibiotik spektrum luas, kultur darah, dan pengukuran kadar laktat.

Kata kunci: Sepsis, *sequential organ failure assessment* (SOFA), sindrom inflamasi respons sistemik (SIRS)

ABSTRACT

Renewal of definitions and sepsis criteria from Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) to Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); SOFA is a criterion to assess organ damage. SOFA score ≥ 2 and qSOFA ≥ 2 indicate sepsis. Early resuscitation management consist of initial fluid resuscitation, broad-spectrum antibiotics, blood culture, and measurement of lactate levels. **Ivan Aristo Suprpto Putra. Update on Sepsis Management**

Keywords: Sepsis, sequential organ failure assessment (SOFA), systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

SEPSIS

Epidemiologi

Sepsis masih menjadi penyebab kematian utama di beberapa negara Eropa setelah infark miokard akut, *stroke*, dan trauma.¹ Hampir 50% pasien *intensive care unit* (ICU) merupakan pasien sepsis.^{2,3} Angka kematian disebabkan sepsis di ICU RSUP dr Kandou Manado sebesar 65,7%.¹ Di RSUP dr Soetomo Surabaya, angka syok septik sebesar 14,58%, dan 58,33% sisanya sepsis.¹

Salah satu penyebab kematian disebabkan karena terlambatnya penanganan awal sepsis terutama saat masih di Unit Gawat Darurat; keterlambatan ini sering disebabkan menunggu hasil laboratorium atau pemeriksaan penunjang lain.⁴ Penanganan pasien syok septik harus segera dilakukan

pada 1 jam awal.⁴

Definisi

Kelompok besar yang berkaitan dengan penelitian sepsis meliputi *Protocolized Care for Early Septic Shock* (ProCESS) di Amerika Serikat, *Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation* (ARISE) di Australia, dan *Protocolised Management in Sepsis Trial* (ProMise) di Inggris, melakukan evaluasi dan implementasi terhadap kasus sepsis.⁵ Dengan demikian, diperoleh pedoman baru, yaitu *third international consensus definition for sepsis* atau dikenal dengan sepsis-3.^{5,6}

Sepsis merupakan disfungsi organ akibat gangguan regulasi respons tubuh terhadap terjadinya infeksi.⁷ Kondisi sepsis merupakan gangguan yang menyebabkan kematian.

Syok sepsis merupakan abnormalitas sirkulasi dan metabolisme seluler.⁷

PATOFISIOLOGI SEPSIS

Respons utama inflamasi dan prokoagulan terhadap infeksi terkait sangat erat.⁸ Beberapa agen infeksi dan sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor α* (TNF- α) dan interleukin-1 mengaktifkan sistem koagulasi dengan cara menstimulasi pelepasan faktor jaringan dari monosit dan endothelium yang memicu terhadap pembentukan trombin dan bekuan fibrin. Sitokin inflamasi dan trombin dapat mengganggu potensi fibrinolitik endogen dengan merangsang pelepasan *inhibitor plasminogen-activator 1* (PAI-1) dari *platelet* dan endothelium. PAI-1 merupakan penghambat kuat aktivator plasminogen jaringan, jalur endogen untuk melisiskan bekuan fibrin.⁸

Tabel 1. Definisi sepsis tahun 1992-2016⁵

Definisi	Sepsis 1 (1992)	Sepsis 2 (2011)	Sepsis 3 (2016)
Sepsis	Sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) yang disebabkan infeksi	Tidak ada perubahan definisi	Gangguan fungsi organ akibat respons tubuh terhadap infeksi yang mengancam jiwa
Sepsis Berat	Sepsis disertai salah satu gejala gangguan fungsi organ, hipoperfusi, hipotensi, asidosis laktat, oliguria, atau gangguan status mental akut	Tidak ada perubahan definisi	Definisi sepsis berat dihilangkan
Renjatan/syok sepsis	Sepsis disertai hipotensi walaupun telah dilakukan terapi cairan adekuat, sepsis dengan terapi obat inotropik atau vasopressor	Tidak ada perubahan definisi	Sepsis disertai gangguan sirkulasi, seluler, dan metabolik yang mengancam jiwa

Alamat Korespondensi email: ivanaristo93@gmail.com



Efek lain dari trombin prokoagulan mampu merangsang jalur inflamasi multipel dan lebih menekan sistem fibrinolitik endogen dengan mengaktifkan *inhibitor fibrinolisis thrombin-activatable* (TAFI).⁹

Mekanisme kedua melalui aktivasi protein aktif C yang berkaitan dengan respons sistemik terhadap infeksi. Protein C adalah protein endogen yang mempromosikan fibrinolisis dan menghambat trombosis

dan peradangan, merupakan modulator penting koagulasi dan peradangan yang terkait dengan sepsis.⁸ Kondisi tersebut memberikan efek antitrombotik dengan menginaktivasi faktor Va dan VIIIa, membatasi pembentukan trombin. Penurunan trombin akan berdampak terhadap proses inflamasi, prokoagulan, dan antifibrinolitik. Menurut data *in vitro* menunjukkan bahwa protein aktif C memberikan efek antiinflamasi dengan menghambat produksi sitokin inflamasi

(TNF- α , interleukin-1, dan interleukin-6) oleh monosit dan membatasi monosit dan neutrofil pada endothelium yang cedera dengan mengikat *selectin*.^{8,9}

Hasil akhir respons jaringan terhadap infeksi berupa pengembangan luka endovaskuler difus, trombosis mikrovaskuler, iskemia organ, disfungsi multiorgan, dan kematian.⁸

KRITERIA SEPSIS

Skrining awal dan cepat dapat dilakukan di setiap unit gawat darurat. Kriteria baru sepsis menggunakan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).⁷ SOFA melakukan evaluasi terhadap fungsi fisiologis, respirasi, koagulasi, hepatic, sistem saraf pusat, dan ginjal. Makin tinggi skor SOFA akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas sepsis.^{7,10}

Kriteria simpel menggunakan qSOFA. qSOFA dinyatakan positif apabila terdapat 2 dari 3 kriteria. Skoring tersebut cepat dan sederhana serta tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium.⁷

Syok septik dapat diidentifikasi dengan adanya klinis sepsis dengan hipotensi menetap. Kondisi hipotensi membutuhkan tambahan vasopressor untuk mempertahankan kadar MAP >65 mmHg dan laktat serum >2 mmol/L walaupun telah dilakukan resusitasi.⁷

Kriteria SOFA muncul setelah pembaharuan definisi dan kriteria sepsis bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas sepsis. Kriteria tahun 1992 menggunakan istilah Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS). SIRS terdiri dari kriteria umum yang meliputi kondisi vital pasien, terdapat kriteria inflamasi, kriteria hemodinamik, dan kriteria gangguan fungsi organ.⁵

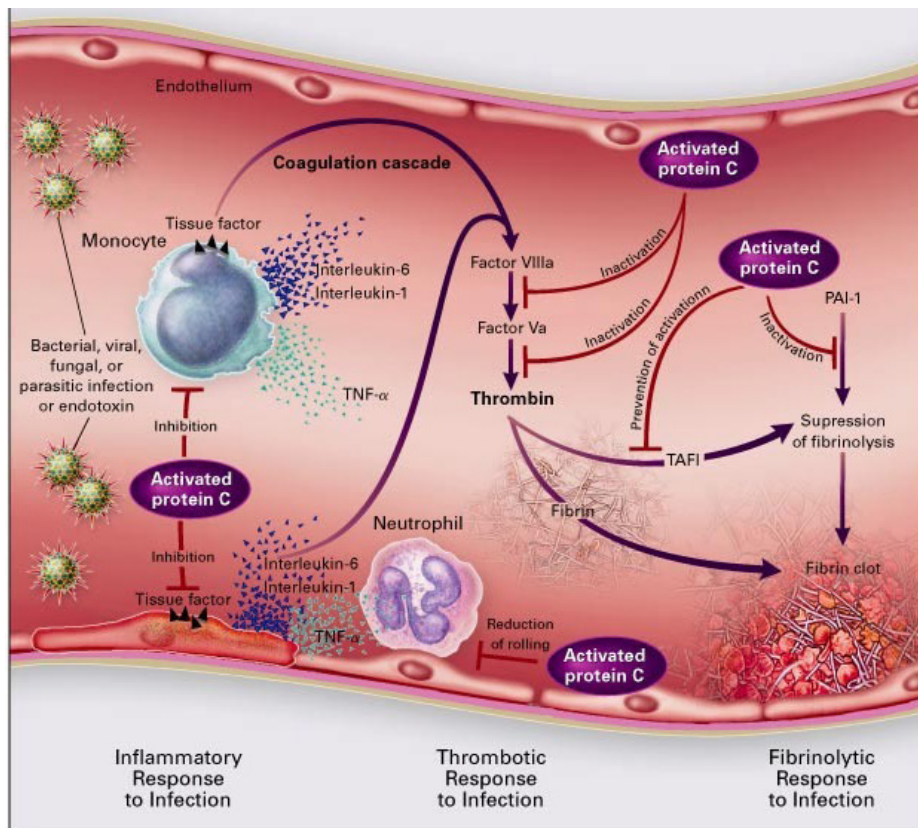
Tabel 4. Skor quick SOFA^{6,13}

Kriteria qSOFA
Laju pernapasan >22x/menit
Perubahan status mental/kesadaran
Tekanan darah sistolik <100 mmHg

Keterbatasan dan kelebihan dua kriteria tersebut dirangkum dalam **tabel 5**.

MANAJEMEN SEPSIS

Terdapat perubahan bermakna *surviving sepsis campaign* 2018 dari rangkaian 3 jam, 6 jam, menjadi rangkaian 1 jam awal.⁴ Tujuan



Gambar. Rantai koagulasi dengan dimulainya respons inflamasi, trombosis, dan fibrinolisis terhadap infeksi⁸

Tabel 2. Kriteria Sepsis⁵

Kriteria SIRS	Suhu : <36°C atau >38°C Nadi : 90 kali/menit Laju napas : >20/menit atau PaCO2 <32 mmHg Leukosit <4000/mm3 atau > 12000/mm3
Kriteria Hemodinamik	Tekanan darah sistolik <90 mmHg, Tekanan arteri rerata <70 mmHg atau tekanan darah sistolik turun >40 mmHg Saturasi darah vena <70% Indeks kardiak >3,5L/menit/m
Kriteria Inflamasi	Jumlah leukosit > 12000/mm3 atau < 4000/mm3 atau ditemukan sel leukosit muda >10% Kadar protein C reaktif meningkat >2 kali nilai normal Kadar <i>procalcitonin</i> meningkat >2 kali nilai normal
Kriteria Gangguan Fungsi Organ	PaO2/FiO2 < 300 mmHg Produksi urin <0,5 mg/kgBB Gangguan pembekuan darah Ileus Trombositopenia Ikterus
Kriteria Perfusi Jaringan	Kadar laktat >3 mmol/L Pengisian kapiler melambat



perubahan ini adalah diharapkan terdapat perubahan manajemen resusitasi awal, terutama mencakup penanganan hipotensi pada syok sepsis.⁴

Pengukuran Kadar Laktat (Rekomendasi lemah, bukti penelitian lemah)⁴

Peningkatan kadar laktat dapat menunjukkan beberapa kondisi di antaranya hipoksia jaringan, peningkatan glikolisis aerobik yang disebabkan peningkatan stimulasi beta adrenergik atau pada beberapa kasus lain. Peningkatan kadar laktat >2mmol/L harus diukur pada kondisi 2-4 jam awal dan dilakukan tindakan resusitasi segera.⁴

Kultur Darah (Pengalaman terbaik peneliti)⁴

Pengambilan kultur darah dilakukan segera, hal tersebut berguna untuk meningkatkan optimalisasi pemberian antibiotik dan identifikasi patogen. Kultur darah sebaiknya dalam 2 preparat terutama untuk kuman aerobik dan anaerobik. Pengujian kultur juga dapat menyingkirkan penyebab sepsis, apabila infeksi patogen tidak ditemukan maka pemberian antibiotik dapat dihentikan.⁴

Antibiotik Spektrum Luas (Rekomendasi kuat, bukti penelitian Sedang)⁴

Pemberian antibiotik spektrum luas sangat direkomendasikan pada manajemen awal.

Pemilihan antibiotik disesuaikan dengan bakteri empirik yang ditemukan.⁴

Cairan Intravena (Rekomendasi kuat, bukti penelitian Lemah)⁴

Pemberian cairan merupakan terapi awal resusitasi pasien sepsis, atau sepsis dengan hipotensi dan peningkatan serum laktat. Cairan resusitasi adalah 30 mg/kgBB cairan kristaloid; tidak ada perbedaan manfaat antara koloid dan kristaloid.⁴ Pada kondisi tertentu seperti penyakit ginjal kronis, dekompensasi kordis, harus diberikan lebih hati-hati.¹⁴

Beberapa teknik untuk menilai respons cairan:

Tabel 3. Kriteria sepsis 1992-2016^{5,11,12}

Kriteria	Sepsis 1 (1992)	Sepsis 2 (2011)	Sepsis 3 (2016)
Sepsis	Kriteria SIRS bila ditemukan 2 gejala atau lebih tanda sebagai berikut : Suhu >38°C atau <36°C Detak jantung >90 kali/menit Frekuensi pernapasan >20 kali/menit atau PaCO2<32 mmHg Jumlah leukosit >12000 atau <4000/mm3 atau ditemukan sel leukosit muda >10% Disertai dengan fokal infeksi	Kriteria SIRS ditambah dengan fokal infeksi Disertai dengan kriteria hemodinamik, inflamasi, dan kriteria gangguan fungsi organ	Skor SOFA ≥ 2 qSOFA ≥2
Sepsis berat	Kriteria sama	Kriteria sama	Definisi sepsis berat dihilangkan
Syok sepsis	Kriteria sama	Kriteria sama	Sepsis dengan hipotensi Kadar serum laktat ≥2 mmol/L yang menetap walaupun telah diberikan terapi cairan sehingga dibutuhkan pemberian vasopressor untuk mempertahankan MAP > 65 mmHg

Tabel 3. Sequential organ failure assessment (SOFA)^{6,13}

No	Sistem Organ	Sofa Score				
		0	1	2	3	4
1	Respiratory PO ₂ /FiO ₂ mmHg (Kpa)	≥400	<400	<300	<200 dengan bantuan respirasi	<100 dengan bantuan respirasi
2	Koagulasi Platelet, x 10 ⁹ /mm ⁵	≥150	<150	<100	<50	<20
3	Hepar, bilirubin mg/dL (mol/L)	<1,2	<1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
4	Kardiovaskuler	MAP ≥70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin <5 ug/kg/menit atau Dobutamin (dosis berapapun)	Dopamin 5,1-15 ug/kg/menit atau epinefrin ≤ 0,1 ug/kg/menit atau norepinefrin ≤ 0,1 ug/kg/menit	Dopamin >15 atau epinefrin >0,1 ug/kg/menit
5	Sistem saraf pusat, Glasgow Coma Scale (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
6.	Renal, kreatinin, mg/dL umol/L), urine output mL/hari	<1,2	1,2-19	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5.0 <200

Ket : Dosis dobutamin dalam ug/kg/menit, FiO₂ ; Fraksi Oksigen inspirasi, PO₂; tekanan parsial oksigen, MAP; mean arterial pressure

Tabel 5. Keterbatasan dan kelebihan kriteria SIRS dan SOFA

Sepsis	SIRS	SOFA
Keterbatasan	Kriteria SIRS tidak spesifik (ditemukan kasus SIRS namun tidak ada proses infeksi melalui hasil kultur) ^{6,9}	Assessment untuk identifikasi kegagalan organ tidak untuk mendefinisikan sepsis ¹⁴
Keunggulan		<ul style="list-style-type: none"> ■ Lebih dari 75% pasien diduga infeksi dengan qSOFA score >2 dan skor SOFA positif mengindikasikan disfungsi organ dan suspek sepsis⁴ ■ Kriteria qSOFA mudah digunakan dan membantu klinisi memberikan tatalaksana awal tanpa menunggu hasil laboratorium^{10,14}



1. *Passive leg raising test.*
 Penilaian ini untuk menilai pasien sepsis kategori *responder* atau *non-responder*, dengan sensitivitas 97% dan spesifisitas 94%.¹⁵ Bila *pulse pressure* bertambah > 10% dari *baseline*, dianggap *responder*. Penilaian ini bertujuan untuk menilai peningkatan *cardiac output* dengan penambahan volume.¹⁵

2. *Fluid challenge test.*
 Mengukur kemaknaan perubahan isi sekuncup jantung (*stroke volume*) atau tekanan sistolik arterial, atau tekanan nadi (*pulse pressure*). Pemberian cairan dapat mengembalikan distribusi oksigen dalam darah dan perfusi ke organ vital untuk mencegah gangguan kerusakan organ.¹⁵

3. *Stroke Volume Variation (SVV).*
 Penilaian variasi isi sekuncup jantung akibat perubahan tekanan intra-toraks saat pasien menggunakan ventilasi mekanik. Syarat penilaian responsivitas cairan dengan metode ini adalah:¹⁵

- Pasien dalam kontrol ventilasi mekanis penuh
- Volume tidal 8-10 mL/kgBB (*predicted body weight*),
- Tidak ada aritmia. Pasien masuk kategori *responder* bila SVV ≥ 12%.

Selain SVV, *Pulse Pressure Variation (PPV)* juga dapat dipergunakan untuk menilai responsivitas cairan.¹⁵

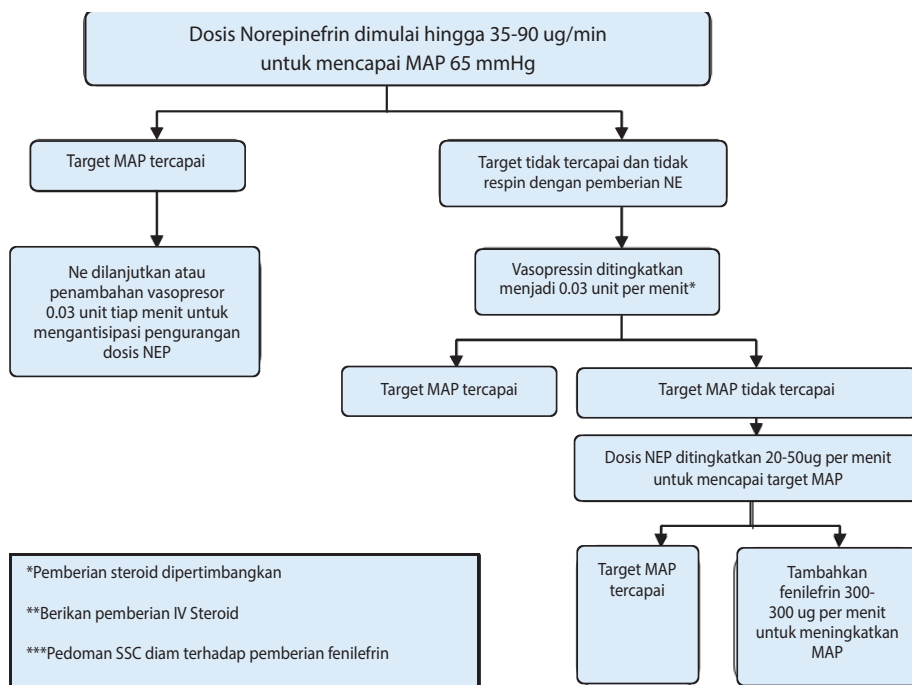
Pemberian Vasopressor (Rekomendasi kuat, bukti penelitian cukup)

Manajemen resusitasi awal bertujuan untuk mengembalikan perfusi jaringan, terutama perfusi organ vital. Jika tekanan darah tidak meningkat setelah resusitasi cairan, pemberian vasopressor tidak boleh ditunda.⁴ Vasopressor harus diberikan dalam 1 jam pertama untuk mempertahankan MAP >65 mmHg.⁴ Dalam *review* beberapa literatur ditemukan pemberian vasopressor/inotropik sebagai penanganan awal dari sepsis.⁴

Pemilihan Vasopressor

Norepinefrin direkomendasi sebagai vasopressor lini pertama. Penambahan vasopressin (sampai 0,03 U/menit) atau epinefrin untuk mencapai target MAP dapat dilakukan.^{15,17}

Diagram. Rekomendasi pemberian vasopressor dan steroid pada manajemen syok sepsis.¹⁷



Catatan :

- Pertimbangkan dopamin vasopressor alternatif jika terdapat sinus bradikardia
- Pertimbangkan pemberian fenilefrin apabila timbul takiaritmia berbahaya akibat pemberian norepinefrin atau epinefrin
- Berdasarkan penelitian sesuai dengan EBM tidak ditemukan batasan pemberian norepinefrin , epinefrin dan fenilefrin. Rentang dosis yang dicantumkan pada algoritma ini berdasarkan pengalaman peneliti. Dosis maksimal dievaluasi berdasarkan respons fisiologis.

Dopamin sebagai vasopressor alternatif norepinefrin hanya direkomendasikan untuk pasien tertentu, misalnya pada pasien berisiko rendah takiaritmia dan bradikardi relatif.^{12,15} Penggunaan dopamin dosis rendah untuk proteksi ginjal sudah tidak direkomendasikan lagi.¹⁵ Dobutamin disarankan diberikan pada hipoperfusi menetap meskipun sudah diberi cairan adekuat dan vasopressor.¹⁵ Steroid dapat digunakan apabila dengan norepinefrin target MAP masih belum tercapai.¹²

INDIKATOR KEBERHASILAN RESUSITASI AWAL

Evaluasi Mean Arterial Pressure (MAP)

MAP merupakan *driving pressure* untuk perfusi jaringan atau organ terutama otak dan ginjal. Batas rekomendasinya adalah 65 mmHg.¹⁵ Penetapan target MAP yang lebih tinggi (85 mmHg dibandingkan 65 mmHg) justru meningkatkan risiko aritmia.¹⁵ Target MAP lebih tinggi mungkin perlu dipertimbangkan pada riwayat hipertensi kronis.^{12,15,18}

Laktat

Laktat sebagai penanda perfusi jaringan dianggap lebih objektif dibandingkan pemeriksaan fisik atau produksi urin.¹⁵ Keberhasilan resusitasi pasien sepsis dapat dinilai dengan memantau penurunan kadar laktat, terutama jika awalnya mengalami peningkatan kadar laktat.¹⁵

Tekanan Vena Sentral (CVP) dan Saturasi Vena Sentral (SvO2)

Tekanan CVP normal adalah 8-12 mmHg. CVP sebagai parameter panduan tunggal resusitasi cairan tidak direkomendasikan lagi.¹⁵ Jika CVP dalam kisaran normal (8-12 mmHg), kemampuan CVP untuk menilai responsivitas cairan (setelah pemberian cairan atau *fluid challenge*) terbukti tidak akurat.¹⁵ Penggunaan target CVP secara absolut seharusnya dihindari, karena cenderung mengakibatkan resusitasi cairan berlebihan.¹⁵

CO2 gap (Perbedaan kadar karbondioksida arteri dan vena (Pv-a CO2))

Peningkatan produksi CO2 merupakan salah



satu gambaran metabolisme anaerob.¹⁵ Jika peningkatan kadar laktat disertai peningkatan Pv-aCO₂ atau peningkatan rasio Pv-aCO₂ terhadap Ca-vO₂, kemungkinan besar

penyebabnya adalah hipoperfusi.¹⁵

SIMPULAN

Sepsis masih menjadi masalah utama

termasuk dalam 10 besar penyebab kematian. Kriteria qSOFA merupakan kriteria cepat dalam tatalaksana dan resusitasi segera terutama pada kasus syok sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tambajong RN, Lalenoh DC, Kumaat L. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado periode Desember 2014 – November 2015. *Jurnal e-Clinic (eCI)* 2016;4(1):452-7.
2. McLymont N, Glover GW. Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes. *Ann Transl Med.* 2016;4(24):527. doi: 10.21037/atm.2016.12.53
3. I Made P. Pendekatan sepsis dengan skor SOFA. *CDK* 2018;45(26):606-9
4. Levy M, Evans L, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update *Intensive Care Med.* 2018;44:925–8
5. Suhendro. Definisi dan kriteria terbaru diagnosis sepsis: Sepsis-3. In: Widayat D, Leonard N. Jakarta antimicrobial update “Antimicrobial Usage in Clinical Practice L Strategy to Combat Infectious Agent 2017”. Jakarta: Interna Publishing; 2017.p. 1-7
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Hari MS, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
7. Arifin. Definisi dan kriteria syok septik. In: Frans J, Arif M, editors. Penatalaksanaan sepsis dan syok septik optimalisasi FASTHUGSBID. Jakarta: PERDICI; 2017 .p. 1-3
8. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa S, Dhainaut JP, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *N Eng J Med.* 2001;344(10):699-709.
9. Irvan, Febyan, Suparto. Sepsis dan tatalaksana berdasarkan guideline terbaru. *J Anestesiologi Indon.* 2018;X(1):62-72
10. Vincent JL, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10
11. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45:486–552
12. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43:304–77
13. Mehta Y, Kochar G. Sepsis and septic shock. *J Cardiac Crit Care TSS.* 2017;1(1):3-5
14. Marry B, Elizabeth B. Managing sepsis and septic shock. *AJN* 2018;118(2):34-9.
15. Bambang P, Antin T. Penatalaksanaan resusitasi awal. In: Frans J, Arif M, eds. Penatalaksanaan sepsis dan syok septik optimalisasi FASTHUGSBID. Jakarta: PERDICI; 2017 .p. 4-12
16. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34:1402–7
17. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users’ guide to the 2016 surviving sepsis guidelines, *Soc Crit Care Med and Wolter Kluwer Health.* 2017;2
18. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 2005;33:780-6.