



Tinjauan atas *Norepinephrine – First Line Vasopressor for Septic Shock*

Martinova Sari Panggabean

Medical Department PT Kalbe Farma Tbk., Medan, Indonesia

ABSTRAK

Syok sepsis termasuk kedaruratan medis yang memerlukan resusitasi adekuat. Salah satu hal penting saat resusitasi awal adalah penggunaan vasoaktif untuk mencapai target MAP 65 mmHg sesegera mungkin. Terapi agen vasoaktif harus dimulai untuk mempertahankan tekanan arteri dan perfusi organ yang adekuat. *Norepinephrine* merupakan vasopressor pilihan pertama pada pasien syok sepsis.

Kata kunci: *Norepinephrine*, syok sepsis, vasopressor

ABSTRACT

Septic shock is a life-threatening emergency that require adequate resuscitation. The use of vasoactive is important to achieve the 65 mmHg MAP target as soon as possible. Vasoactive agents should be initiated to restore adequate arterial pressure and organ perfusion. *Norepinephrine* is the first line vasopressor in patients with septic shock. **Martinova Sari Panggabean. Review on *Norepinephrine – the First Line Vasopressor for Septic Shock*.**

Keywords: *Norepinephrine*, septic shock, vasopressor

PENDAHULUAN

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Syok sepsis adalah bagian dari sepsis dengan abnormalitas sirkulasi dan metabolisme seluler yang dapat meningkatkan mortalitas.¹ Sepsis dan syok sepsis masih menjadi masalah di dunia, dengan mortalitas hingga 40% dan sekitar sepertiga meninggal dalam 48 jam pertama di ICU.² Syok sepsis dapat diidentifikasi dengan hipotensi menetap yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan MAP \geq 65 mmHg dan kadar laktat serum $>$ 2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun volume resusitasi memadai.¹

SYOK

Syok adalah sindrom klinis kegagalan sirkulasi yang menciptakan ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen (*demand*) dan pasokan oksigen (*delivery*) yang mengakibatkan terjadinya disfungsi organ akibat kegagalan memenuhi kebutuhan metabolisme seluler. Kegagalan sirkulasi biasanya disebabkan kehilangan cairan, kegagalan pompa, atau perubahan resistensi vaskuler perifer,

sehingga perfusi jaringan tidak mencukupi.^{3,4,5}

Klasifikasi Syok

Secara umum syok diklasifikasikan menjadi 4 jenis, yaitu syok hipovolemik, syok kardiogenik, syok distributif, dan syok obstruktif.^{3,6-8} Klasifikasi syok dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Syok Sepsis

Pada tahun 1991, the *American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine* (ACCP/ SCCM) mengeluarkan konsensus

mengenai konsep SIRS, sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis yang dikenal dengan definisi sepsis-1. Kriteria SIRS meliputi: 1) suhu tubuh $>$ 38°C atau $<$ 36°C; 2) frekuensi nadi $>$ 90 kali/menit; 3) frekuensi napas $>$ 20 kali/menit; 4) jumlah leukosit $>$ 12.000/ μ L atau $<$ 4.000/ μ L atau $>$ 10% bentuk imatur (batang). Sekurangnya dua dari empat kriteria di atas harus terpenuhi untuk mendefinisikan SIRS. Sepsis didefinisikan sebagai SIRS disertai infeksi yang terbukti atau dicurigai. Sepsis berat adalah sepsis disertai satu atau lebih

Tabel 1. Klasifikasi syok^{6,8,9}

Klasifikasi Syok	Fisiologi	Contoh
Hipovolemik	Menurunnya volume cairan sirkulasi	<ul style="list-style-type: none"> ■ Perdarahan ■ Luka bakar ■ Dehidrasi ■ Diare
Kardiogenik	Kegagalan fungsi pompa jantung	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infark miokard akut ■ Aritmia, bradikardi/ takikardi ■ Gangguan katup jantung ■ Gagal jantung kongestif ■ Kardiomiopati
Distributif	Vasodilatasi pembuluh darah perifer	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sepsis ■ Anafilaktik ■ Neurogenik
Obstruktif	Hambatan fisik aliran darah dalam pembuluh besar (terutama vena)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Emboli paru ■ <i>Tension pneumothorax</i> ■ Tamponade perikardial

Alamat Korespondensi email: martinova.gabe@gmail.com



tanda disfungsi organ, seperti menurunnya fungsi ginjal, hipoksemia, dan perubahan status mental. Syok sepsis merupakan sepsis dengan hipotensi walaupun sudah diberi resusitasi adekuat.^{10,11}

Definisi sepsis-2 diperkenalkan pada pertemuan internasional tahun 2001; diagnosis sepsis sama seperti sepsis-1 namun harus terdapat paling sedikit 2 kriteria SIRS dan disertai atau curiga infeksi.¹² Pada pertemuan internasional tahun 2016 *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) dan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) diajukan definisi sepsis baru, dengan istilah Sepsis-3.^{12,13} Pada definisi sepsis terbaru dijelaskan bahwa sepsis merupakan disfungsi organ mengancam nyawa (*life-threatening*) yang disebabkan disregulasi respons tubuh terhadap adanya infeksi. Definisi baru meninggalkan penggunaan kriteria *systemic inflammatory response system* (SIRS) untuk identifikasi sepsis dan meninggalkan istilah sepsis berat (*severe sepsis*).^{12,13} SCCM/ ESICM merekomendasi *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) *scoring* dan *quick SOFA* (qSOFA) sebagai alat diagnostik sepsis. Kriteria klinis pasien sepsis dapat diketahui dengan menggunakan skor *Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment* (SOFA). Skor SOFA dirasa lebih mudah dimengerti dan sederhana. Skor SOFA ≥ 2 sudah mendiagnosis sepsis.^{10,11}

Menurut panduan *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2017, identifikasi sepsis segera tanpa menunggu hasil pemeriksaan darah dapat menggunakan skoring *quick SOFA* (qSOFA.)

Sistem skoring ini merupakan modifikasi *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA).^{10,11,12}

Tabel 3. Skor qSOFA^{10,11}

Kriteria qSOFA	Poin
Laju pernapasan ≥ 22 /menit	1
Perubahan status mental/kesadaran	1
Tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg	1

Skor qSOFA dinyatakan positif apabila terdapat 2 dari 3 kriteria di atas. Skor ini dapat digunakan dengan cepat oleh klinisi untuk mengetahui adanya disfungsi organ, untuk menginisiasi terapi yang tepat, dan sebagai bahan pertimbangan untuk merujuk ke tempat perawatan kritis atau meningkatkan pengawasan. Jika qSOFA positif selanjutnya akan dilakukan skoring dengan metode SOFA.^{10,11}

Tatalaksana Syok Sepsis

Syok sepsis dapat diidentifikasi dengan adanya klinis sepsis dengan hipotensi menetap yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum >2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun volume resusitasi memadai.¹¹

Rekomendasi target MAP awal pada pasien syok sepsis yang membutuhkan vasopresor menurut SSC adalah 65 mmHg.^{12,13} Target MAP ≥ 65 mmHg merupakan parameter makrosirkulasi yang secara umum harus dicapai sesegera mungkin. Hipotensi arterial berkepanjangan dapat mengakibatkan syok

ireversibel dan meningkatkan mortalitas.¹² Dengan demikian upaya resusitasi awal, termasuk pemberian cairan adekuat serta penggunaan vasopresor lebih dini pada kasus-kasus hipotensi yang mengancam jiwa diharapkan meningkatkan angka keberhasilan.¹²

Surviving Sepsis Campaign merekomendasikan *norepinephrine* sebagai vasopresor lini pertama.^{12,13} Penambahan vasopressin (sampai 0,03 U/menit) atau *epinephrine* untuk mencapai target MAP atau untuk menurunkan dosis *norepinephrine* dapat dilakukan.¹² Penggunaan dopamin sebagai vasopresor alternatif *norepinephrine* hanya direkomendasi untuk pasien tertentu, misalnya pada pasien berisiko rendah takiaritmia dan mengalami bradikardi absolut/relatif.¹² Penggunaan dopamin dosis rendah untuk proteksi ginjal tidak direkomendasikan lagi.¹² Dobutamin disarankan untuk pasien yang menunjukkan hipoperfusi menetap meskipun sudah diberi cairan yang adekuat dan vasopresor.¹²

Hour-1 Bundle Syok Sepsis

Didorong oleh dirilisnya pedoman internasional untuk manajemen sepsis dan syok sepsis pada tahun 2016 (*Surviving Sepsis Campaign*), pembaharuan diterbitkan pada Juni 2018 berjudul "*Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update*" yang memperkenalkan *Hour-1 Bundle Syok Sepsis*.¹⁴

Hour-1 Bundle mencakup 5 intervensi yang disarankan segera pada 1 jam pertama setelah diagnosis sepsis atau syok sepsis ditegakkan,

Tabel 2. Skor SOFA^{10,11}

Sistem Organ	Skor SOFA				
	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400	<400	<300	<200	<100
Koagulasi Platelet,					
$\times 10^3/\text{mm}^3$	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Hepar					
Bilirubin mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	$<1,2$	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	$>12,0$
Kardiovaskuler					
Kardiovaskuler	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin $< 5 \mu\text{g/kg/menit}$ atau Dobutamin (dosis berapapun) $\mu\text{g/kg/menit}$	Dopamin 5,1 – 15 $\mu\text{g/kg/menit}$ atau epinefrin $\leq 0,1 \mu\text{g/kg/menit}$ atau norepinefrin $\leq 0,1 \mu\text{g/kg/menit}$	Dopamin $> 15 \mu\text{g/kg/menit}$ atau Epinefrin $> 0,1 \mu\text{g/kg/menit}$ atau norepinefrin $> 0,1 \mu\text{g/kg/menit}$
Sistem Saraf Pusat					
Skor Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin mg/dL, urine output, mL/hari	$<1,2$	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 <500	$>5,0$ <200



yaitu:¹⁴

1. Ukur kadar laktat. Ukur kembali jika kadar laktat awal > 2 mmol/L.
2. Pemeriksaan kultur darah sebelum pemberian antibiotik.
3. Berikan antibiotik spektrum luas.
4. Segera berikan kristaloid 30 mL/kg BB pada keadaan hipotensi atau kadar laktat ≥4 mmol/L.

Berikan vasopressor jika pasien mengalami hipotensi selama atau setelah pemberian resusitasi cairan untuk mempertahankan MAP (*mean arterial pressure*/tekanan arteri rata-rata) >65 mmHg. Vasopressor pilihan pertama adalah *norepinephrine*.

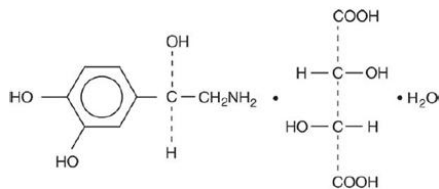
Dalam *Hour-1 Bundle* tersebut, vasopressor merupakan intervensi penting dalam tatalaksana segera syok sepsis.

Norepinephrine

Berdasarkan panduan di atas, *norepinephrine* merupakan vasopressor pilihan pertama pada syok sepsis setelah resusitasi cairan adekuat. Obat ini merupakan agonis reseptor adrenergik yang bekerja meningkatkan resistensi perifer dan tekanan darah melalui efek vasokonstriksi perifer.

Norepinephrine (dikenal pula dengan sebutan *l-arterenol/levarterenol* atau *l-epinephrine*) merupakan suatu simpatomimetik *amine* yang dibedakan dengan *epinephrine* dari tidak adanya gugus metil pada atom nitrogen.¹⁶

Norepinephrine bitartrate adalah (-)- α -(aminomethyl)-3,4-dihydroxybenzyl alcohol tartrate (1:1) monohidrat dan memiliki struktur sebagai berikut:¹⁶



Gambar. Struktur *norepinephrine bitartrate*¹⁶

Saat ini, PT Kalbe Farma telah memasarkan *norepinephrine* yang merupakan vasopressor pilihan pertama untuk syok sepsis dan syok kardiogenik.

Farmakokinetik Norepinephrine

Pemberian *norepinephrine* secara oral tidak

efektif karena dihancurkan di saluran cerna, absorpsi injeksi subkutan buruk, sebaliknya absorpsi intravena terjadi dengan cepat.¹⁷ *Norepinephrine* terdistribusi lokal terutama pada jaringan saraf simpatis dan menembus sawar plasenta namun tidak menembus sawar darah otak.¹⁷ *Onset* kerja *norepinephrine* cepat dengan durasi kerja 1-2 menit setelah infus berakhir.¹⁷

Norepinephrine dimetabolisme di hati dan jaringan lain yang melibatkan enzim *catechol-O-methyltransferase* (COMT) dan monoamine oksidase (MAO). Metabolit utama adalah *normetanephrine* dan *3-methoxy-4-hydroxy mandelic acid* (*vanillylmandelic acid*/ VMA), keduanya merupakan senyawa inaktif. Metabolit inaktif lainnya termasuk *3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol*, *3,4-dihydroxymandelic acid*, dan *3,4-dihydroxyphenylglycol*. Metabolit *norepinephrine* diekskresikan dalam urin terutama dalam bentuk konjugat sulfat dan konjugat glukuronida, dan sejumlah kecil dieliminasi dalam bentuk tidak berubah.¹⁷

Farmakodinamik Norepinephrine

Norepinephrine berfungsi sebagai vasokonstriktor pembuluh darah tepi (aksi adrenergik- α), stimulator inotropik jantung, dan dilator pembuluh arteri koroner (aksi adrenergik- β).¹⁶ *Norepinephrine* terutama bekerja pada reseptor adrenergik alfa-1 dan alfa-2 untuk menyebabkan vasokonstriksi.¹⁶⁻¹⁸

Dosis dan Cara Pemberian

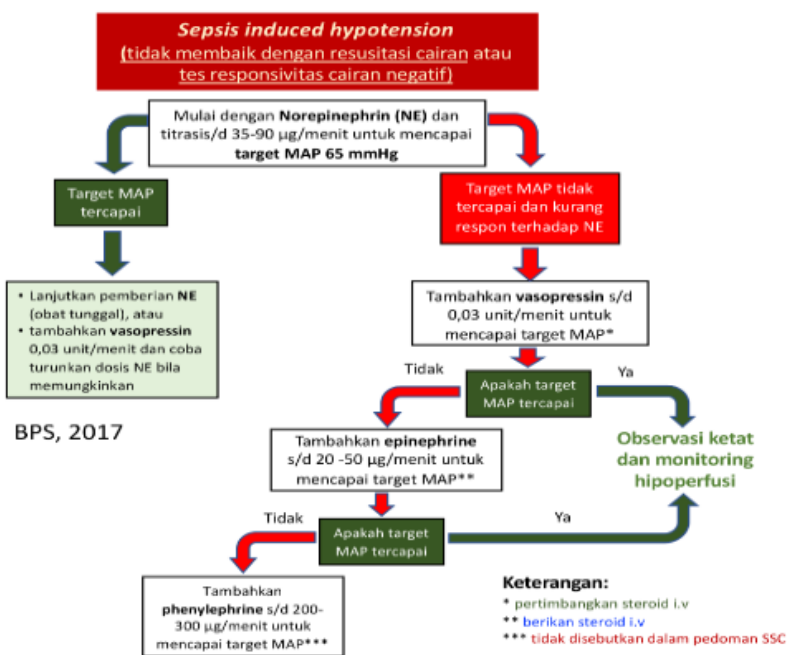
Norepinephrine merupakan obat yang pekat, sehingga harus diencerkan terlebih dahulu dalam larutan mengandung *dextrose* sebelum diberikan melalui infus intravena. *Norepinephrine* harus diencerkan dengan *dextrose* 5% atau *dextrose* 5% + NaCl. *Dextrose* secara signifikan akan melindungi penurunan potensi karena oksidasi. Pengenceran dalam larutan *saline* saja tidak dianjurkan. Infus *norepinephrine* harus melalui pembuluh vena besar.¹⁶

Restorasi Tekanan Darah pada Keadaan Hipotensi Akut

Penurunan volume darah harus selalu dikoreksi sebaik mungkin sebelum diberi obat vasopressor. Dalam keadaan darurat, tekanan intra-aorta harus dipertahankan untuk mencegah iskemia serebral atau arteri koroner. *Norepinephrine* dapat diberikan sebelum dan bersamaan dengan penggantian volume darah.¹⁶ Jika ada indikasi untuk meningkatkan volume darah, darah lengkap atau plasma harus diberikan terpisah (menggunakan Y-tube dan wadah tersendiri bila diberikan bersamaan).¹⁶

Dosis Rata-rata

Tambahkan satu ampul (4 mg/4 mL) *norepinephrine* ke dalam 1000 mL *dextrose* 5%. Tiap mL larutan hasil pengenceran tersebut mengandung 4 mcg *norepinephrine*. Larutan



Bagan. Panduan tatalaksana penggunaan vasopressor pada syok sepsis^{13,15}



tersebut diberikan melalui infus intravena. Setelah pengamatan respons terhadap dosis awal 2 -3 mL (dari 8 - 12 mcg cairan dasar) tiap menit, kecepatan aliran cairan diatur untuk mencapai dan mempertahankan tekanan darah normal yang rendah (biasanya sistolik 80 - 100 mmHg), yang cukup untuk mempertahankan sirkulasi ke organ-organ vital. Pada pasien yang sebelumnya didiagnosis hipertensi, tekanan darah yang dianjurkan tidak melebihi 40 mmHg di bawah tekanan darah sistolik sebelumnya. Dosis rumatan yang dianjurkan antara 0,5 - 1 mL tiap menit (dari 2 - 4 mcg cairan dasar).^{16,19}

Dosis Tinggi

Pada semua kasus, dosis *norepinephrine* harus dititirasi sesuai respons pasien. Kadang-kadang diperlukan dosis *norepinephrine* sangat besar (maksimal 68 mg atau 17 ampul) jika pasien tetap dalam keadaan hipotensi.^{16,19}

Lama Terapi

Pemberian infus harus diteruskan hingga tekanan darah dan perfusi jaringan yang adekuat dapat dipertahankan tanpa terapi *norepinephrine*.¹⁶ Infus *norepinephrine* harus dikurangi bertahap untuk mencegah penurunan tekanan darah mendadak. Pada beberapa kasus kolaps vaskuler yang disebabkan infark miokardium, terapi diperlukan hingga selama 6 hari.¹⁹

Peringatan

Norepinephrine digunakan dengan sangat hati-hati pada pasien yang mendapat terapi *monoamine oxidase inhibitor* (MAOI) atau antidepresan jenis *tricyclic* atau *imipramine*, karena dapat mengakibatkan hipertensi berat yang berlangsung lama.¹⁶ *Norepinephrine* mengandung *sodium metabisulfite* yang dapat menyebabkan reaksi alergi, termasuk anafilaksis dan episode asma mengancam jiwa

atau episode asma lebih ringan pada orang-orang yang rentan. Prevalensi sensitivitas terhadap *sulfite* pada populasi umum tidak diketahui; lebih sering terjadi pada penderita asma daripada penderita non-asma.¹⁹

RINGKASAN

Syok sepsis termasuk ke daruratan medis yang memerlukan resusitasi adekuat. Salah satu hal penting saat resusitasi awal adalah penggunaan vasoaktif untuk mencapai target MAP 65 mmHg sesegera mungkin. Terapi agen vasoaktif harus dimulai untuk mempertahankan tekanan arteri dan perfusi organ yang adekuat. *Norepinephrine* direkomendasikan dalam *guideline Surviving Sepsis Campaign* tahun 2016 dan dalam *Hour-1 Bundle* pada *Surviving Sepsis Campaign Bundle* tahun 2018 sebagai vasopressor pilihan pertama untuk syok sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions-for sepsis and septic shock (sepsis-3). *J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801-10.
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. Nick BA, Gaillard J. In: Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide. 8th Edition. Section 3, chapter 12: Approach to shock [Internet]. 2016:63-8. [cited 2019 May]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1658§ionid=109384946>
4. Gaieski DF, Mikkelsen ME. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. [cited 2019 May]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults>
5. Bonanno FG. Clinical pathology of the shock syndromes. *J Emerg Trauma Shock* [Internet] 2011. [cited 2019 May];4:233-43. Available from: <http://www.onlinejets.org/text.asp?2011/4/2/233/82211>
6. Thomovsky E, Johnson P. Shock pathophysiology. *Compendium (Yardley, PA)* [Internet]. 2013;35:1-9. [cited 2019 May]. Available from: https://vetfolio-vetstreet.s3.amazonaws.com/f8/a1e900bd7511e28e71005056ad4736/file/PV2013_Thomovsky_CE.pdf
7. Worthley LIG. Shock: A review of pathophysiology and management: Part I. *Critical care and resuscitation* [Internet];2000:2, 55-65. [cited 2019 May]. Available from: https://www.cicm.org.au/CICM_Media/CICMSite/CICM-Website/Resources/Publications/CCR%20Journal/Previous%20Editions/March%202000/11_2000_Mar_Shock-A-Review-Part-1.pdf
8. Richards J, Wilcox S. Diagnosis and management of shock in the emergency department. *Emergency medicine practice* [Internet]. 2014 [cited 2019 May]. Available from: www.cmua.nl/Cmua/Inwerken_files/0314%20Shock.pdf
9. Avegno J. Shock [Internet]. 2008 [cited 2019 May]. Available from: <https://www.saem.org/cdem/education/online-education/m3-curriculum/group-stabilization-of-the-acutely-ill-patient/approach-to-shock>
10. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis.* 2017;9(4):943-5.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
12. Rhodes A, Evans LE, 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(3):304-77.
13. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 surviving sepsis guidelines. *Society of Critical Care Medicine and Wolter Kluwer Health.* 2017; 43:299-303
14. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 Update. 2018. The Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Medicine [Internet]. [cited 2019 June]. Available from: <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle-2018.pdf>
15. Pangalila F, Mansjoer A. Penatalaksanaan sepsis dan syok septik. *Optimalisasi FASTHUGBUD. Perhimpunan Dokter Intensive Care Indonesia.* 2017.
16. LEVOPHED® [Internet]. 2007 [cited 2019 July]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/007513Orig1s024lbl.pdf.
17. US National Library of Medicine. Norepinephrine in toxicology data network [Internet]. 2010. Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/?r=ds+hsdb:@term+@rn+@rel+51-41-2>
18. DRUGBANK. Norepinephrine [Internet]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00368>
19. Product Knowledge Efrala. PT. Kalbe Farma. 2018.