

Cardiac Dysfunction due to Sepsis

Kabul Priyantoro,* Soroy Lardo,** Yoga Yuniadi*

Sepsis is a condition where bacteremia persist and precede by SIRS sign, in a severe condition sepsis can manifest as septic shock and refractory septic shock with very high mortality rate, up to 50% during hospitalization, almost equalize death due to myocardial infarction. In a severe sepsis at least one of organ dysfunction is present, cardiovascular is one of the most frequent affected organ system in severe sepsis and almost always affected during septic shock. During sepsis depression of cardiac systolic and diastolic function characterized by bi-ventricular impairment of contractility, decrease in ventricular compliance which manifest as subsequent reduction in left ventricular ejection fraction and LV stroke work index. The pathophysiology of cardiac depression during sepsis remain unclear up to now, but many evidence showed that circulating cardio toxic agent (IL - 1, IL - 8, C3a), endotoxin (LPS), cytokine (IL - 1, IL - 6, TNF - α), endothelin - 1 (ET - 1), nitric oxide (NO), prostanoid (Tromboxan & Prostaglandin), and adhesion molecule (intercellular adhesion molecule-1 & vascular cell adhesion molecule-1) play important role in depressing cardiac function during sepsis. Definitive therapy regarding cardiac dysfunction during sepsis is still unknown, but adequate supportive management in maintaining adequate preload continued by inotropic and or vasopressor with low dose corticosteroid, low dose nitroglycerine (in selected patients) and statin are prove in clinical trial effective in providing better outcome. Poor cardiac function in sepsis is related to poor outcome during hospitalization. This article discuss about cardiac dysfunction, pathophysiology and supportive management in adult with sepsis.

* Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta

** Division of Tropical Disease and Infection, Department of Internal Medicine, Gatot Soebroto Hospital, Jakarta.

(J Kardiologi Indones. 2010;31:177-86)

Keyword: Sepsis, septic shock, cardiac dysfunction, cardio toxic agent

Gangguan fungsi Jantung pada Keadaan Sepsis

Kabul Priyantoro,* Soroy Lardo,** Yoga Yuniadi*

Sepsis adalah suatu keadaan bakteremia dalam tubuh yang didahului oleh SIRS. Pada keadaan sepsis yang berat, dapat berlanjut menjadi *refractory shock septic* dan renjatan septik dengan angka mortalitas yang sangat tinggi, bahkan mencapai 50% pada pasien yang sedang dirawat inap. Angka kematian ini hampir menyamai kejadian yang diakibatkan oleh akut miokard infark. Sepsis berat ditandai oleh adanya gangguan pada minimal satu fungsi atau multi organ tubuh. Sistem kardiovaskular adalah sistem organ yang paling sering terganggu pada keadaan sepsis, dan hampir selalu terganggu pada keadaan renjatan septik. Pada keadaan sepsis terjadi depresi fungsi pompa jantung berupa gangguan sistolik dan diastolik yang ditandai oleh adanya gangguan kontraktilitas ventrikel kanan dan kiri serta gangguan *compliance* ventrikel yang akan bermanifestasi dengan penurunan sistem pompa (fraksi ejeksi) jantung sistemik dan indeks kerja jantung kiri. Patofisiologi gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis hingga saat ini masih belum jelas, akan tetapi banyak bukti pada penelitian dengan menggunakan hewan coba didapatkan tentang adanya agen yang bersifat kardio toksik dalam darah seperti IL-1, IL-8, C3a, endotoxin (LPS), sitokin (IL-1, IL-6, TNF- α), endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), prostanooid (Tromboxan & Prostaglandin), dan molekul adhesi (intercellular adhesion molecule-1 & vascular cell adhesion molecule-1), substrat kimia tersebut memainkan peranan yang penting dalam terjadinya depresi fungsi jantung pada keadaan sepsis. Terapi definitif dalam mengatasi terjadinya gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis hingga saat ini belum diketahui, karena belum didapatkan suatu patomekanisme ditingkat selular yang jelas tentang terjadinya depresi fungsi jantung pada keadaan sepsis. Terapi suportif pada keadaan sepsis dengan mencukupi status volume (preload) serta pemberian inotropik dan atau vasopressor yang diikuti dengan pemberian dosis rendah kortikosteroid, dosis rendah nitroglicerol (pada pasien tertentu) dan pemberian statin dalam beberapa percobaan uji klinis dikatakan terbukti mampu memperbaiki outcome pasien sepsis yang sedang dirawat di rumah sakit. Adanya depresi fungsi jantung pada keadaan sepsis dihubungkan dengan prognosis yang buruk bagi pasien yang sedang dirawat di rumah sakit. Artikel ini membahas tentang gangguan fungsi jantung, patofisiologi dan manajemen suportif pasien dewasa pada keadaan sepsis.

(J Kardiol Indones. 2010;31:177-86)

Kata kunci: Sepsis, renjatan septik, gangguan fungsi jantung, agen kardiotoxik

* Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Pusat Jantung Nasional Harapan Kita
** Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Departemen Penyakit Dalam RSPAD Gatot Soebroto

Alamat Korespondensi:

dr. Kabul Priyantoro, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

Sepsis didefinisikan sebagai keadaan klinis yang ditandai oleh sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS) disertai adanya bakteri patogen (infeksi) yang ditemukan melalui kultur atau pewarnaan gram dari spesimen tubuh seperti darah, sputum, feses, urin dan spesimen tubuh lainnya atau ditemukan fokus infeksi seperti luka dengan pus purulen atau adanya udara bebas pada rongga abdomen yang ditemukan

pada saat operasi yang berasal dari saluran pencernaan¹. Sepsis adalah penyebab utama kematian pada pasien yang menderita sakit berat dan dirawat dirumah sakit, insiden sepsis pertahun dinegara maju seperti Amerika Serikat sekitar 132 per 100.000 jiwa dengan angka mortalitas mencapai 50%, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi ini sepsis dan shock septik termasuk dalam penyebab 10 kematian tertinggi di Amerika Serikat².

Studi terbaru di Inggris menyatakan sepsis berat merupakan penyebab kematian terbanyak pada pasien yang di rawat di ICU dengan angka kematian (mortalitas) mencapai 46%, diikuti dengan peningkatan laju insiden per tahun yang terus meningkat sebesar 1,5% dan prevalensi terbanyak pada pasien usia lanjut, meskipun penelitian dalam terapi antibiotik terus berkembang dan dengan pengobatan anatibiotik terbaru dinegara maju seperti Amerika Serikat sepsis masih merupakan masalah kompleks yang belum dapat teratasi dengan baik dan mengakibatkan kematian hingga mencapai 200,000 jiwa per tahun, angka ini hampir menyamai angka kematian yang disebabkan oleh serangan jantung (*infark myocard*)³.

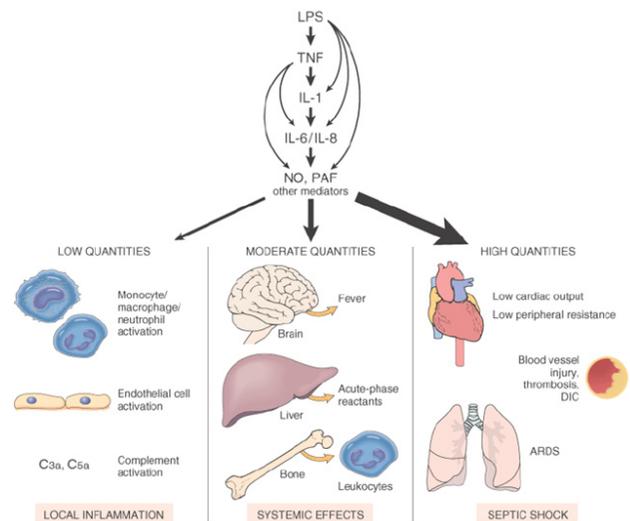
Sepsis berat disertai dengan keterlibatan satu atau lebih gangguan sistem organ yang diawali dengan menurunnya perfusi ke jaringan sehingga mengakibatkan disfungsi sistem organ, gangguan perfusi dan sistem organ ditandai dengan adanya ruam kulit yang kemerahan, peningkatan waktu pengisian kapiler ≥ 3 detik, penurunan produksi urin $< 0,5$ ml/kg dalam 1 jam, peningkatan laktat serum > 2 mmol/L, perubahan drastis status mental atau elektroensefalogram, penurunan jumlah trombosit < 100.000 /ml atau adanya DIC, *acute lung injury* atau sindrom pernapasan akut dan kelainan fungsi jantung yang dibuktikan melalui pemeriksaan echocardiografi¹.

Sistem kardiovaskular adalah salah satu organ organ yang paling sering terpengaruh pada keadaan sepsis berat dan shock septik, 50% pasien dengan sepsis berat dan shock septik mangalami gangguan pada sistem kardiovaskular yang ditandai dengan penurunan fungsi pompa jantung kiri, gambaran sirkulasi yang hiperdinamik, perfusi jaringan perifer yang baik (akral hangat), tahanan pembuluh darah perifer yang rendah dan curah jantung yang tinggi umumnya dijumpai pada pasien sepsis yang memiliki status hemodinamik adekuat⁴. Pasien sepsis berat dengan gangguan fungsi jantung memiliki peningkatan resiko kematian 70 – 90% lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien sepsis tanpa kelainan fungsi jantung³.

Patofisiologi

Pada keadaan sepsis fungsi jantung akan akan mengalami gangguan sistolik berupa penurunan kontraktilitas ventrikel kiri dan kanan serta gangguan diastolik berupa penurunan *compliance* ventrikel, gangguan fungsi jantung ini dapat merupakan reaksi adaptasi dari kondisi sitemik yang toksik atau merupakan kondisi yang dapat memperburuk keadaan umum pasien. Gangguan sirkulasi darah mikro pada organ jantung ditemukan pada keadaan sepsis yang diakibatkan oleh disfungsi endotel dan maldistribusi aliran darah pada tingkat kapiler sehingga mengakibatkan regional iskemia, sementara sirkulasi darah makro pada keadaan sepsis tidak mengalami gangguan⁴.

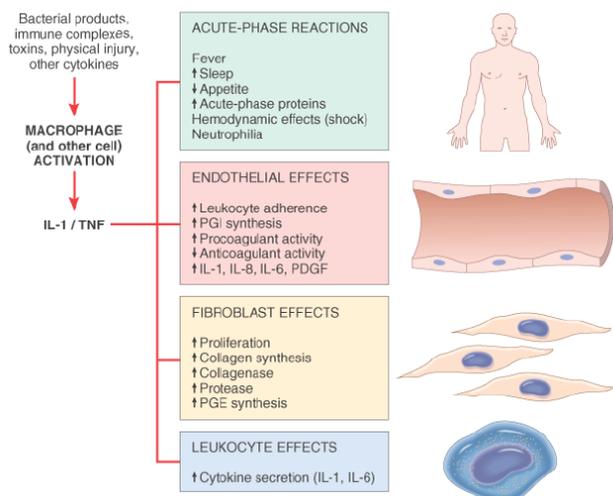
Gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis diakibatkan oleh banyak faktor yang saling terkait, agen dan respon inflamasi sistemik secara sinergis akan mempengaruhi fungsi jantung pada saat sepsis, adanya lipopolisakarida asing dalam tubuh akan mencetuskan timbulnya sitokin dan faktor inflamasi yang bersifat kardiotoxik serta produksi nitric oxide yang berlebihan sebagai respon terhadap signal inflamasi sistemik juga akan membawa dampak buruk bagi kontraktilitas jantung⁵. Penelitian dengan menggunakan hewan coba pada tahun 1985 berhasil menemukan adanya substrat biokima yang bersifat mendepresi fungsi jantung pada keadaan sepsis seperti IL – 1, IL – 8 dan C3a, endotoksin yang berasal dari bakteri gram negatif berupa lipopolisakarida akan menginisiasi timbulnya



Gambar 1. Efek sitokin dan mediator inflamasi terhadap sistem organ⁶

TNF- α yang akan berinteraksi dengan *toll like reseptor* – 4 dan menimbulkan gangguan pada fungsi sel otot jantung, produksi nitric oxide yang dihasilkan oleh iNOS (*induce nitric oxide sintetase*) pada keadaan sepsis juga membawa dampak buruk terhadap fungsi jantung melalui timbulnya zat – zat yang bersifat oksidan kuat⁵⁻⁶.

IL-1, IL-6, IL-8, C3a dan TNF- α merupakan faktor inflamasi yang timbul sebagai respon terhadap infeksi sitemik pada keadaan sepsis, TNF- α yang merupakan mediator dini sebagai respon terhadap timbulnya endotoxin dihasilkan oleh makrofage aktif dan sel otot jantung dapat menginduksi terjadinya shock septik pada keadaan lanjut dan berperan dalam tahap awal terjadinya penurunan fungsi pompa jantung melalui jalur induksi prostanoind dan nitric oxide, mekanisme pasti yang mendasari TNF- α dalam mengakibatkan gangguan fungsi jantung hingga saat ini belum jelas, hipotesa yang ada menerangkan adanya gangguan keseimbangan kalsium yang berperan penting terhadap kontraksi otot jantung pada tingkat selular dan meningkatnya produksi peroksi nitrit yang dihasilkan oleh jalur iNOS pada keadaan sepsis⁵⁻⁷.



Gambar 2. Efek IL-1 dan TNF- α terhadap mediator inflamasi lainnya⁶

Konsentrasi sitokin dalam darah yang tinggi pada keadaan sepsis akan menghambat pembentukan siklik adenosin monofosfat intrasel (cAMP) sebagai respon terhadap peningkatan katekolamin dan meningkatkan faktor inhibisi terhadap protein G yang akan menurunkan aktifitas adenilat siklase dan cAMP dengan hasil akhir menurunnya produksi energi sel otot jan-

tung⁵. Pada keadaan shock septik terdapat penurunan reseptor β adrenergic dan menurunkan respon otot jantung terhadap katekolamin³.

Paparan terhadap agen asing berupa lipopolisakarida (LPS) yang merupakan komponen membran sel bakteri gram negatif merupakan inductor yang sangat kuat dalam menimbulkan terjadinya gangguan hemodinamik dan menghasilkan shock septik, endotoksin mengakibatkan pelepasan mediator inflamasi berupa sitokin (gambar 2) yang dapat mendepresi fungsi jantung secara langsung melalui *toll like reseptor* – 4, yang telah dibuktikan secara in vivo pada hewan coba, prostanoind yang berasal dari asam arakidonat diproduksi oleh enzyme siklooksigenase yang diinduksi oleh LPS dan sitokin, peningkatan prostanoind seperti tromboksan dan prostasiklin akan mempengaruhi proses autoregulasi sirkulasi koroner, fungsi endotel dan meningkatkan aktivasi leukosit pada pembuluh darah koroner sehingga mengakibatkan gangguan suplay darah ke otot jantung⁵⁻⁷.

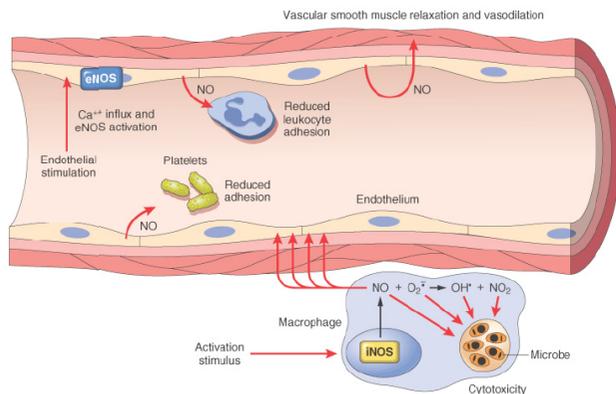
Endotelin (ET) – 1 pada keadaan sepsis akan mengalami upregulasi (tampak setelah 6 jam pasca paparan terhadap LPS), ekspresi endotelin – 1 yang berlebihan pada sel otot jantung akan meningkatkan respon inflamasi dan mengakibatkan jaringan interstitial disekitar otot jantung terinfiltrasi oleh sel – sel inflamasi sehingga dapat menginduksi terjadinya kardiomiopati dan gagal jantung serta kematian, keterlibatan ET – 1 dalam menimbulkan gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis telah dibuktikan secara klinis melalui penelitian pada hewan coba dengan menginduksi timbulnya signal selular melalui ET – 1 pada sel otot jantung tikus akan mengakibatkan *over* stimulasi mediator inflamasi seperti TNF – α , IL – 1, dan IL – 6 dan mengaktifasi timbulnya efek autokrin, endokrin, dan parakrin yang mengakibatkan gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis⁴⁻⁵.

ET – 1 yang timbul saat terjadinya sepsis memiliki respon tripasik dengan puncak pertama pada 4 sampai 12 jam dan puncak ke dua pada 3 sampai 7 hari setelah setelah paparan terhadap LPS, puncak kedua ET – 1 pada saat sepsis disertai dengan terjadinya depresi kontraktilitas otot jantung, sehingga dari beberapa penelitian disimpulkan bahwa peningkatan kadar ET – 1 yang terjadi pada saat sepsis tahap akhir (late sepsis) akan membawa dampak yang buruk dan merupakan faktor penting yang berperan dalam menurunnya kontraktilitas otot jantung. Penurunan kadar ET – 1 yang terjadi pada 24 hingga 48 jam pasca paparan terhadap LPS (sepsis) diikuti dengan peningkatan produksi NO

dan terjadinya depresi fungsi otot jantung pada fase hiperdinamik (early sepsis) ^{3,5}.

Nitric oxide (NO) endogen yang diproduksi pada saat sepsis dapat dikatakan seperti pisau bermata dua, NO dalam jumlah kecil dapat meningkatkan kontraktilitas otot jantung melalui peningkatan sensitifitas myofilamen terhadap kalsium dan meningkatkan total ambilan kalsium oleh retikulum sarkoplasma serta perbaikan mikro sirkulasi, sedangkan pada jumlah yang berlebih dapat membawa efek buruk dengan mendepresi fungsi jantung melalui pembentukan peroksi nitrit dan hambatan dalam pembentukan energi pada tingkat seluler di otot jantung ³. NO endogen dihasilkan oleh sel otot jantung dan endotel pembuluh darah yang diinduksi oleh nitric oxide sintase (NOS), pada sistem kardiovaskular NO menimbulkan efek plethora, mempengaruhi keseimbangan fungsi jantung dan pembuluh darah secara langsung karena perannya dalam pengaturan kontraktilitas otot jantung, tonus arteri koroner dan mempengaruhi sifat trombogenik dinding endotel pembuluh darah ^{1,3}.

Nitric oxide sintase (NOS) adalah enzim yang berperan dalam produksi NO, terdapat tiga jenis NOS yaitu neuronal NO (nNOS), inducible NOS (iNOS) dan endothelial NOS (eNOS), iNOS disekresikan oleh sel otot jantung, endotel granulosit, monosit dan sel otot polos sebagai respon terhadap paparan agen pro inflamasi (TNF – α & IL – 1) atau endotoksin (LPS) seperti pada saat sepsis, iNOS akan menghasilkan NO dalam jumlah yang besar (1000 kali lipat dari keadaan normal) sehingga dapat mendepresi fungsi jantung. eNOS dan nNOS yang juga disekresikan oleh sel otot jantung pada keadaan normal dan sepsis memiliki sebagai respon terhadap peningkatan kaslium intrasel memiliki efek protektif terhadap fungsi jantung, stimulasi eNOS dan nNOS akan meningkatkan NO

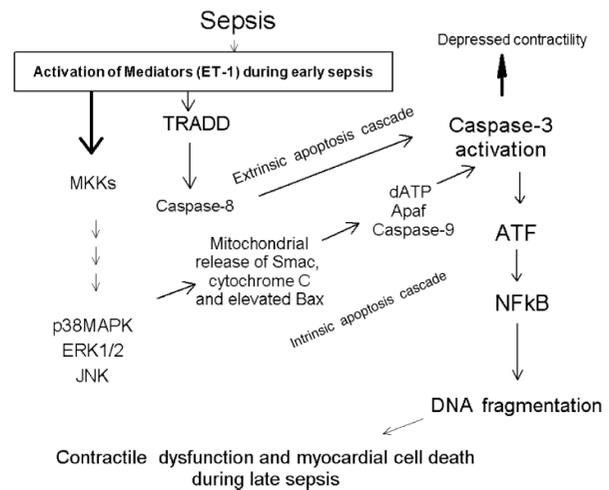


Gambar 3. NO sebagai mediator inflamasi dan oksidan⁷

dalam jumlah kecil (pico hingga nano molar), pada keadaan sepsis eNOS dan nNOS berada dalam konsentrasi yang sangat rendah jika dibandingkan dengan iNOS, gangguan keseimbangan eNOS dan iNOS pada keadaan sepsis disertai peningkatan konsentrasi NO dalam jumlah besar mengakibatkan terjadinya hipotensi, penurunan SVR, gagal organ multiple, gangguan fungsi jantung, dan kematian ⁸⁻¹⁰.

Pada keadaan sepsis NO yang dihasilkan oleh iNOS akan membentuk peroksinitrit dan superoksida yang bersifat sitotoksik terhadap sel bakteri maupun sel otot jantung, NO dapat bersifat sebagai bakterisidal melalui pembentukan radikal bebas NO (Gambar 3) dan merupakan salah satu mediator inflamasi untuk mengeliminasi bakteri, NO juga dapat mengakibatkan gangguan dalam keseimbangan kalsium pada tingkat selular, mempengaruhi fungsi kontraktilitas otot jantung dan dapat merusak kontraktil apparatus yang berupa aktin dan myosin terutama pada keadaan shock septic ⁸. Efek buruk yang dihasilkan oleh NO berasal dari efek sekunder NO sebagai oksidan kuat, peroksinitrit yang dihasilkan oleh reaksi antara NO dengan berbagai radikal bebas atau anion superoksida akan berinteraksi dengan lipid, DNA dan protein yang bersifat sangat toksik sehingga mendepresi fungsi jantung dan menginduksi terjadinya proses apoptosis pada sel otot jantung (gambar 4) ^{8,9}.

NO endogen juga berkontribusi terhadap proses adaptif otot jantung berupa keadaan hibernasi fungsi jantung pada saat terjadi iskemia dan hipoksia, dengan terjadinya hibernasi otot jantung konsumsi oksigen dan kebutuhan sel terhadap energi (ATP) akan



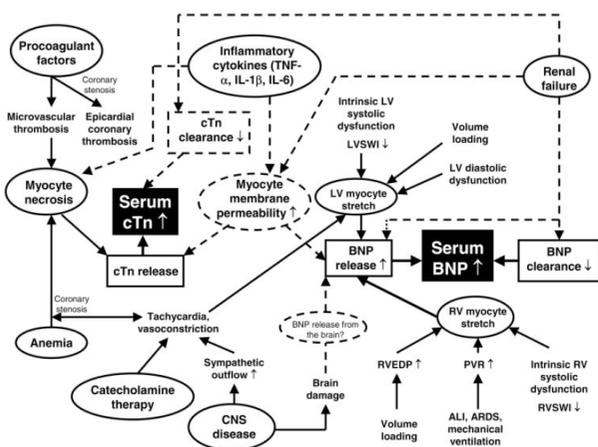
Gambar 4. Proses terjadinya apoptosis sel otot jantung pada keadaan sepsis⁵

berkurang, sehingga fungsi kontraksi otot jantung akan dipertahankan dengan cara menjaga sensitivitas membrane sel terhadap kalsium dan mencegah aktivasi jalur apoptosis^{5,9}. Pada beberapa penelitian didapatkan bahwa gangguan fungsi jantung yang terjadi pada saat sepsis dihubungkan dengan proses hibernasi fungsi jantung dan merupakan proses adaptif untuk menjaga fungsi jantung agar tetap utuh setelah sepsis tertangani dan mengembalikan potensi otot jantung untuk dapat berfungsi seperti pada keadaan normal⁸⁻¹⁰.

Gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis dapat secara objektif dinilai dengan pemeriksaan ekokardiografi, pemeriksaan seromarker terhadap fungsi jantung pada keadaan sepsis berupa pemeriksaan kadar troponin dan natriuretik peptide (BNP) (gambar 5) yang dapat memberikan gambaran secara tidak langsung tentang fungsi structural dan fungsional organ jantung⁴. Peningkatan BNP memberikan informasi tentang kemampuan fungsional otot jantung yang merefleksikan peningkatan *wall stress* (volume) pada saat diastolic, sedangkan peningkatan kadar troponin pada keadaan sepsis dihubungkan dengan derajat *severitas* sepsis yang tinggi, adanya gangguan structural (hilangnya integritas membrane sel) pada sel otot jantung dan prognosis yang buruk, sehingga troponin direkomendasikan sebagai seromarker untuk monitoring dan menilai prognosis pasien dengan sepsis berat dan shock septic.^{1,3,4}

Diagnosis

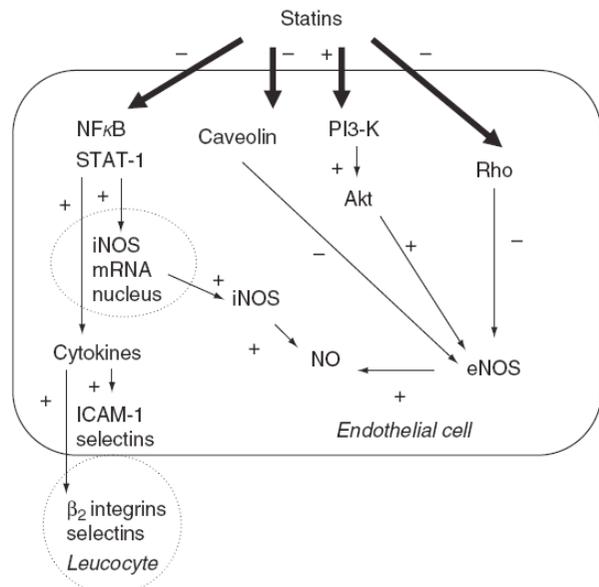
Sistemik inflamasi respon sindrom (SIRS) adalah suatu kumpulan gejala yang dimiliki oleh pasien sebagai



Gambar 5. Mekanisme peningkatan Troponin dan BNP pada keadaan sepsis⁴

respon normal tubuh terhadap paparan dengan agen asing, SIRS, sepsis dan syok septic biasanya dihubungkan dengan infeksi bakteri¹¹. SIRS dikatakan positif apabila pasien memiliki dua atau lebih kriteria berikut; 1) Suhu > 38°C atau < 36°C; 2) Denyut jantung > 90 kali permenit; 3) Frekuensi nafas > 20x/menit atau PaCO₂<32 mmHg; 4) Leukosit > 12.000/mm³ atau > 10% sel imatur¹⁻³. Sepsis adalah keadaan klinis yang diawali oleh timbulnya SIRS disertai dengan bukti adanya infeksi (biakan positif terhadap organisme dari tempat yang seharusnya tidak ditemukan kuman pathogen), pada keadaan sepsis biakan darah tidak harus positif dan tidak harus ditemukan bakteremia, bakteremia yang bersifat sementara seperti yang biasa dijumpai setelah jejas pada permukaan mukosa dapat bersifat primer (tanpa fokus infeksi yang teridentifikasi) atau sekunder dengan ditemukannya fokus infeksi pada intra atau extra vaskuler^{2,11}.

Sepsis berat adalah keadaan klinis yang disertai dengan adanya disfungsi organ dan hipoperfusi (hipotensi), kelainan hipoperfusi pada sepsis berat ditandai oleh; asidosis laktat, oliguria atau perubahan status mental. CRP (*C-reactive protein*) dan PCT (*procalcitonin*) berdasarkan konfrensi internasional tahun 2001 dimasukkan sebagai biomarker untuk mendeteksi adanya sepsis pada tahap awal. Dalam manajemen pasien sepsis, implementasi sistem tingkatan PIRO (*Predisposition, insult infection, response and organ dysfunction*) sangat penting untuk diterapkan, sebagai acuan dalam menentukan pengobatan dan mencari



Gambar 6. Efek statin sebagai terapi sepsis¹⁰

Tabel 1. Kriteria diagnosis sepsis¹

SIRS	Two or more of the following: Body temperature >38.5°C or <35.0°C Heart rate >90 bpm Respiratory rate >20 breaths per minute or arterial CO ₂ tension <32 mm Hg or need for mechanical ventilation White blood cell count >12 000/mm ³ or <4000/mm ³ or immature forms >10%
Sepsis	SIRS and documented infection (culture or Gram stain of blood, sputum, urine, or normally sterile body fluid positive for pathogenic microorganism; or focus of infection identified by visual inspection, eg, ruptured bowel with free air or bowel contents found in abdomen at surgery, wound with purulent discharge)
Severe sepsis	Sepsis and at least 1 sign of organ hypoperfusion or organ dysfunction: Areas of mottled skin Capillary refilling time ≥3 s Urinary output <0.5 mL/kg for at least 1 h or renal replacement therapy Lactates >2 mmol/L Abrupt change in mental status or abnormal electroencephalogram Platelet counts <100 000/mL or disseminated intravascular coagulation Acute lung injury—acute respiratory distress syndrome Cardiac dysfunction (echocardiography)
Septic shock	Severe sepsis and 1 of the following: Systemic mean blood pressure <60 mm Hg (<80 mm Hg if previous hypertension) after 20–30 mL/kg starch or 40–60 mL/kg serum saline, or pulmonary capillary wedge pressure between 12 and 20 mm Hg Need for dopamine >5 μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹ or norepinephrine or epinephrine <0.25 μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹ to maintain mean blood pressure above 60 mm Hg (80 mm Hg if previous hypertension)
Refractory septic shock	Need for dopamine >15 μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹ or norepinephrine or epinephrine >0.25 μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹ to maintain mean blood pressure above 60 mm Hg (80 mm Hg if previous hypertension)

Tabel 2. Terapi dan indikator fungsi kardiovaskular pada keadaan sepsis¹²

	MAP	CVP	ScvO ₂	Lactate	Cardiac Index	Systemic Vascular Resistance	Treatment and Comments
Hypovolemia	Variable	↓	↓	↑	↓	↑	Volume
Compensated and vasodilatory	Normal or ↓	Normal	↑	Variable	↑	↓	Vasopressors, low dose corticosteroids
Myocardial Suppression	Variable	↑	↓	↑	Normal or ↓	Normal or ↑	Increased BNP levels, Inotropic Therapy
Impairment of tissue O ₂ utilization	Variable	Normal	↑	↑	Variable	↓, Normal or ↑	Vasodilators, r-APC

penyebab (sumber infeksi) secara komperhensif dan optimal berdasarkan karakteristik pasien dengan gejala dan resiko yang bervariasi antar individu¹¹.

Penatalaksanaan

Prinsip utama penanganan sepsis adalah mengeliminasi agen penyebab infeksi dengan pemberian antibiotik dan mengilangkan fokus infeksi melalui tindakan bedah namun hingga saat ini belum ada strategi khusus yang terbukti efektif dalam menangani gang-

guan fungsi jantung pada keadaan sepsis, mekanisme selular yang mendasari terjadinya kelainan jantung pada saat sepsis masih belum sepenuhnya dimengerti, penelitian dalam bidang ini masih terus berkembang yang membuka kesempatan luas dan memberikan antusiasme tersendiri bagi para peneliti untuk menjelaskan patofisiologi pada tingkat selular yang mendasari timbulnya gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis sehingga didapatkan strategi yang tepat dalam penatalaksanaannya¹⁻³.

Penatalaksanaan gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis hingga saat ini terfokus pada terapi

suportif berupa resusitasi cairan, penggunaan vasopresor, inotropik, dan perbaikan keadaan umum dengan tranfusi sel darah merah, penggunaan ventilasi mekanik dan hemodialisa¹². Resusitasi cairan dengan monitoring ketat menggunakan pengukuran tekanan vena sentral, saturasi *mix* oksigen atrium kanan (*central vein*) dan penilaian respon hemodinamik dengan echokardiografi merupakan terapi suportif lini pertama dalam mengatasi timbulnya gangguan jantung pada saat sepsis¹³. Penggunaan vasopresor dan inotropik yang ditujukan untuk meningkatkan tekanan perfusi jaringan diberikan setelah status volum (*preload*) dinilai cukup, resusitasi dengan target nilai kardiak indeks (*CI*) melebihi keadaan fisiologis terbukti secara klinis tidak membawa dampak signifikan dalam peningkatan angka kelangsungan hidup pasien sepsis, bahkan dapat membawa dampak buruk pada pasien yang memiliki gangguan fungsi jantung^{12,13}.

Sepsis menimbulkan gangguan hemodinamik yang kompleks berupa vasodilatasi sistemik, penurunan tahanan vaskular perifer dan gangguan pompa jantung¹⁴. Gangguan sistem kardiovaskular pada keadaan sepsis pada beberapa penelitian dikatakan memiliki efek adaptif yang menguntungkan, akan tetapi data penelitian terbaru menggunakan echokardiografi menemukan adanya hubungan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis yang memiliki gangguan fungsi jantung, ketidaksesuaian data ini disebabkan oleh penilaian fungsi jantung yang kompleks meliputi fungsi kontraktilitas, *preload* dan *afterload* pada pasien dengan sakit berat yang dapat dipengaruhi oleh banyak faktor³.

Tujuan utama optimalisasi hemodinamik pada keadaan sepsis adalah mengembalikan tekanan perfusi jaringan global dan regional serta metabolisme seluler kedalam batas normal, peningkatan mediator inflamasi pada keadaan sepsis mengakibatkan gangguan dalam penggunaan oksigen dan zat nutrisi lainnya sebagai bahan metabolisme seluler meskipun perfusi jaringan berada dalam batas normal, mekanisme ini dijadikan dasar dalam penggunaan zat vasoaktif sebagai terapi suportif pada keadaan sepsis dengan mempertimbangkan tekanan darah arteri dan perfusi jaringan ketika memilih agen terapi dan memonitor efikasinya berdasarkan parameter klinis dan hemodinamik¹²⁻¹⁴.

Mempertahankan curah jantung, optimalisasi sirkulasi mikro dan regional kedalam batas normal pada keadaan shock septic tidak semudah menaikkan tekanan darah, dobutamin dalam hal ini merupakan inotropik pilihan lini pertama pada keadaan sepsis,

inotropik lain seperti levosimendan dapat menjadi terapi alternatif yang dapat menggantikan katekolamin konvensional, levosimendan adalah suatu inodilator yang biasa digunakan dalam penanganan gagal jantung akut dan memiliki efek vasodilatasi sistemik serta pulmonal melalui aktivasi jalur K_{atp} channel dan mampu meningkatkan kontraktilitas dan metabolisme energi sel otot jantung melalui peningkatan cAMP dan konsentrasi kalsium ditingkat seluler^{3,13,15}.

Dalam suatu penelitian pada kelompok pasien sepsis (EGDT) ditemukan sebesar 9% pasien dengan MAP > 90 mmHg dan membutuhkan terapi pengurangan *afterload* dengan vasodilator¹². Nitroglicerine sebagai vasodilator dapat diberikan pada pasien sepsis yang memiliki peningkatan tahanan vascular perifer (*afterload*) karena memiliki efek pada *preload*, *afterload*, arteri koroner dan mikro sirkulasi. Penggunaan vasodilator pada keadaan sepsis harus diberikan dengan hati-hati karena umumnya pada saat sepsis terjadi vasodilatasi sistemik dan disertai penurunan tahanan vascular perifer^{2,12}.

Pada keadaan endotoxemia epineprin merupakan katekolamin pilihan karena memiliki efek inhibisi terhadap agen proinflamasi, aktivasi jalur koagulasi dan mengaktifkan jalur anti inflamasi, efek inhibisi dan aktivasi ini tidak terlihat pada agen vasoaktif lainnya seperti dobutamin dan dopamine^{1,2}. Penggunaan kombinasi agen vasoaktif dan pemilihan katekolamin pada shock septic berdasarkan telaah sistematis menghasilkan temuan tidak adanya suatu katekolamin yang lebih superior dibanding dengan katekolamin lainnya, dalam praktek klinis kombinasi antara norepineprin sebagai vasopresor dan dobutamin sebagai inotropik merupakan kombinasi yang paling sering dijumpai¹²⁻¹⁴.

Obat-obatan lain seperti isoproterenol, esmolol, levosimendan dan cobinamid memiliki efek yang menjanjikan dalam memperbaiki gangguan fungsi jantung dan meningkatkan saturasi oksigen sentral (*mixed vein*) pada saat sepsis masih dalam tahap penelitian intensif^{1-3,8,9}. Penggunaan steroid dosis rendah dan staim dalam banyak penelitian dihubungkan dengan peningkatan angka kelangsungan hidup pasien dengan sepsis berat, steroid dosis rendah telah terbukti secara klinis mampu menghambat jalur proinflamasi dan menurunkan angka mortalitas jangka pendek pada pasien sepsis^{10,16}. Inhibitor 3 hidroksi 3 metilglutarat koenzim A reduktase atau statin, memiliki efek anti inflamasi, anti oksidan, memperbaiki fungsi endotel dan meningkatkan bioavailabilitas NO yang dikenal

sebagai efek pleiotropic, statin juga memiliki efek imuno modulator melalui interaksi dengan metabolit mevalonat (non steroid isoprenoid produk) mengurangi ekspresi monosit dan faktor adhesi pada endotel molekul (LFA – 1) dengan menghambat jalur produksi Rho GTPases¹⁰.

Penelitian tentang statin pada sub populasi kelompok sepsis dengan DM dan gagal jantung sebagai terapi terbukti mampu meningkatkan angka kelangsungan hidup dan menurunkan angka perawatan di ICU sedangkan statin yang diberikan sebelum terjadinya sepsis dapat menurunkan angka kejadian sepsis dan sepsis berat, efek terapi ini dicapai pada penggunaan statin dosis rendah ataupun dosis tinggi, statin secara klinis juga terbukti mampu mempertahankan fungsi ginjal (memperlambat penurunan fungsi ginjal) dan menurunkan angka kematian pada pasien dengan yang memiliki gangguan fungsi diastolic seperti yang terjadi pada keadaan sepsis^{1-3,10}.

Kesimpulan

Kelainan intrinsik fungsi jantung ditemukan pada 40% pasien sepsis meskipun curah jantung pada keadaan sepsis berada dalam batas normal atau bahkan meningkat, gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis dapat meningkatkan resiko terjadinya kematian karena penurunan curah jantung dan gangguan perfusi perifer. Penurunan curah jantung pada keadaan sepsis yang disertai gangguan respon intrinsik (neuro hormonal) organ kardiovaskular bermanifestasi pada timbulnya gangguan hemodinamik yang ditandai oleh penurunan tonus pembuluh darah perifer, gangguan perfusi sistem organ dan terjadinya penurunan pompa jantung (sistolik) yang diakibatkan oleh dilatasi ruang – ruang jantung (ventrikel) disertai gangguan *compliance* (diastolik).

Mekanisme yang mendasari timbulnya gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis belum sepenuhnya dimengerti dan masih banyak pertanyaan yang belum terjawab tentang patofisiologi pada tingkat selular, akan tetapi peran agen proinflamasi seperti sitokin dan nitric oxide sebagai dasar terjadinya gangguan fungsi jantung pada keadaan sepsis sangat kuat. Perbaikan fungsi jantung secara bertahap dijumpai pada pasien yang sembuh dari sepsis sedangkan perburukan fungsi jantung akan terlihat setelah 48 jam sejak awitan sepsis timbul dan disertai dengan peningkatan kadar troponin, peningkatan troponin jantung tanpa disertai

bukti kelainan pembuluh darah koroner pada keadaan sepsis mengindikasikan terjadinya gangguan fungsi jantung yang bermakna dan dihubungkan dengan prognosis yang buruk.

Penatalaksanaan pasien sepsis dengan gangguan fungsi jantung hingga saat ini masih berupa terapi suportif, adanya gangguan jantung persisten setelah resusitasi volum yang optimal mengindikasikan penggunaan terapi vasoaktif dengan vasopresor dan inotropik Dobutamin merupakan inotropik pilihan utama pada keadaan sepsis, penggunaan inotropik baru seperti levosimendan dan obat lainnya yang memiliki efek terhadap kalsium intrasel akhir – akhir ini banyak menarik perhatian dunia penelitian dan diharapkan mampu memberikan strategi baru dalam mengatasi gangguan jantung pada keadaan sepsis, obat – obatan lain seperti nitroglicerol dosis rendah berdasarkan beberapa penelitian dikatakan mampu memperbaiki gangguan mikrosirkulasi sedangkan kortikosteroid dosis rendah dan statin telah terbukti secara klinis memiliki efek yang dapat meningkatkan angka kelangsungan hidup dan menurunkan angka kematian pada pasien sepsis.

Daftar Pustaka

1. Merx MW and Weber C. Sepsis and the Heart. *Circulation*. 2007;116:793-802.
2. Wheeler AP. Recent Developments in the Diagnosis and Management of Severe Sepsis. *Chest*. 2007;132:1967-1976.
3. Hunter JD and Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth*. 2010; 104: 3–11.
4. Maeder M, Fehr T, Rickli H, and Ammann P. Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction Diagnostic and Prognostic Impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides. *Chest*. 2006; 129:1349–1366.
5. Sharma AC. Sepsis – Induced Myocardial Dysfunction. *Shock*. 2007;28: 265-269.
6. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Elsevier Inc; 2005.
7. Silbernagl S: Heart and Circulation. Silbernagl S, Lang F. Color Atlas of Pathophysiology, Thieme, 2000.p.230 – 234.
8. Broderick KE, Feala J, McCulloch A, Paternostro G, Sharma VS, Pilz R, and Boss G. The nitric oxide scavenger cobinamide profoundly improves survival in a Drosophila melanogaster model of bacterial sepsis. *Faseb J*. 2006; 20: 1865–1873.
9. Hauser B, Bracht H, Matejovic M, Radermacher P, and Venkatesh B. Nitric Oxide Synthase Inhibition in Sepsis? Lessons Learned from Large-Animal Studies. *Anesth Analg*.

- 2005;101:488–498.
10. McGown CC and Brookes ZLS. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth.* 2007; 98:163–175.
 11. Guntur AH. Sepsis. In: Sudoyo AW, Satyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S, editors. *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam.* 5th ed. Jakarta: Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2009.p.2889-2895.
 12. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DE, Goyal M, Gunnerson KJ, Trzeciak S, Sherwin R, Holthaus CV, Osborn T, Rivers EP. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited: Concepts, Controversies, and Contemporary Findings. *Chest.* 2006;130: 1579-1595.
 13. Overgaard CB and Dzavik V. Inotropes and Vasopressors: Review of Physiology and Clinical Use in Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2008;118;1047-1056.
 14. Hollenberg Steven M. Vasopressor Support in Septic Shock. *Chest.* 2007;132:1678-1687.
 15. Durairaj Lj, and Schmidt . Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis. *Chest.* 2008; 133:252–263.
 16. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. *JAMA.* 2009;301:2362-2375.