

Case Report

PERAN TERAPI PENGGANTI GINJAL KONTINYU DALAM TATALAKSANA PASIEN SYOK SEPSIS

Indra Sukmana Putra^{a,c}, Ari Santri Palinrungi^{bc}

^aLaboratorium Anestesi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman Samarinda, Indonesia

^bDepartemen Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

^cRSUP DR Wahidin Sudirohusodo Makassar

dr. Indra Sukmana Putra, Sp.An

Laboratorium Anestesi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman

Jl. Krayan, Gn. Kelua, Kec. Samarinda Utara, Kota Samarinda, Kalimantan Timur 75119

dr.indraputra@fk.unmul.ac.id

085342746401

Abstrak

Management of patients with septic shock with intrabdominal trauma is a complex medical treatment in the intensive care unit because the patient must be closely monitored and given adequate therapy. The patient is a 15-year-old male with the main complaint of a stab wound from a wooden beam that was stuck in his buttocks after falling from an 8 meter high building. The patient suffered stab wounds from the rectal, intrabdominal, diaphragm, left hemithorax to the pericard.. During the operation, serous laceration of the transverse colon, rectal laceration, urethral rupture, diaphragm, and pericardial laceration were found. Patients had an APACHE II score of 17, SOFA score of 6 predicted mortality of 33.3%. Management during in the intensive care unit is treating the source of infection, fluid resuscitation, administering vasopressors. Norepinephrine as a first-line vasopressor agent with an initial target MAP is ≥ 65 mm Hg. Complicated intrabdominal infections are often caused by polymicrobial infections and require a combination of parenteral antibiotics during treatment. In cases of suspected intrabdominal infection, an aminoglycoside in combination with a beta lactam is recommended once daily, as gram-negative multidrug resistance often occurs. Continuous renal replacement therapy on treatment days 2 to 3 for 24 hours with CVVDHF modality. The results of the procalcitonin examination showed a downward trend followed by improvement in hemodynamics, decreased need for vasopressors, improved consciousness, gradual removal of the ventilator and transition to usual care on day 20. Comprehensive sepsis management resulted in better patient outcomes.

Kata kunci: Septic shock, Intrabdominal infection, Resuscitation, Continuous renal replacement therapy

Pendahuluan

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon disregulasi tubuh terhadap infeksi. Identifikasi awal dan manajemen yang sesuai pada jam-jam awal setelah didiagnosis sepsis meningkatkan luaran (1). Adapun syok sepsis merupakan bagian sepsis karena adanya kelainan sirkulasi dan seluler atau kejadian metabolik yang mendasarinya cukup besar. Sekitar 10-40% pasien di Intensive Care Unit (ICU) mengalami kejadian sepsis, 25-30% mengalami kematian setelah 24 jam masuk ICU (2).

Sepsis akan meningkatkan endotoksin yang akan menyebabkan terjadinya infeksi bakteri gram negatif juga dapat terjadi translokasi endotoksin, dan juga sitokin (IL 6, IL 8, IL 10 dan tumor *necrosis factor alpha*/TNF *alpha*). Tingkat sitokin bervariasi, tergantung keparahan sepsis juga pada awal diagnosis. Pengurangan endotoksin dan sitokin melalui *extracorporeal* bertujuan untuk mengontrol disregulasi sistem kekebalan yang menyebabkan disfungsi organ dan berpotensi dikaitkan dengan hasil yang lebih baik. Adapun mengenai *cytokine release syndrome* (CRS), muncul ketika Interferon *gamma* (IFN *gamma*), yang disekresikan oleh sel T yang mengaktifkan fenotip M1 yang akan mengeluarkan bahan sitokin proinflamasi yang sebagian besar adalah IL 6 yang merupakan mediator sentral toksisitas. Aktifitas IFN *gamma* dikatakan mirip dengan makrofag pada kasus sepsis (3)

CRP merupakan reaktan fase akut, disintesis dalam hepatosit dibawah kendali sitokin

proinflamasi seperti IL 6, IL 1. Level CRP mulai meningkat sekitar 4-6 jam setelah inflamasi & mencapai maksimumnya 36 jam, penurunan kadar dalam 5 hari pertama dikaitkan dengan prognosis yang baik.(4,5) Prokalsitonin merupakan glikoprotein tanpa aktifitas hormonal dan prekursor kalsitonin, relatif tinggi pada infeksi bakteri dan rendah pada virus. Sering ditemukan pada sepsis dan syok sepsis. Dikaitkan juga dengan infeksi bakteri memicu sintesis prokalsitonin ekstratiroid, yang secara aktif diperankan oleh IL 6, IL 1 beta dan TNF alpha, meningkat setelah 4jam dan puncaknya 6-8 jam. (4,5)

Pasien dengan sepsis sering di rawat di perawatan intensif mengingat dilakukan pemantauan ketat dan dukungan terapi yang intens diperlukan. Perawatan ini termasuk penggunaan antibiotik yang tepat, cairan intravena, terapi oksigen dan vasopressor ataupun inotropik bila diperlukan. Perawatan tambahan lainnya termasuk ekstrakorporeal atau yang disebut *blood purification techniques* (BPT) juga telah dicoba. Teknik ini termasuk hemofiltrasi, hemoperfusi, intermitten atau *continuous high-volume hemofiltration* (HVHF), plasmapheresis atau adsorpsi. Dibalik Tindakan ini adalah untuk “kekebalan hemostasis” yang secara teoritis mengurangi potensi kerusakan yang disebabkan oleh disregulasi tubuh respon tubuh terhadap infeksi. (6)

CRRT merupakan pemurnian darah *extracorporeal* yang dilakukan terus menerus yang lambat dan halus yang mensimulasikan

kesinambungan fungsi ginjal. Biasanya diimplementasikan selama 24 jam sampai beberapa hari dengan tujuan penghapusan halus kelebihan cairan dan toksin uremik yang berlebihan. Prinsip CRRT didasarkan pada empat fisiologi utama : Difusi, ultrafiltrasi, konveksi dan adsorpsi.⁸ CRRT dapat dilakukan dalam satu atau lebih dari empat modalitas berikut (7)

1. *Slow Continuous Ultrafiltration (SCUF)*, penghapusan cairan secara terus menerus secara perlahan, dengan tekanan hidrostatis yang stabil. Ini digunakan untuk menangani kelebihan cairan yang terisolasi, karena penghilangan zat terlarut minimal. Modalitas ini dapat dengan aman mengeluarkan sekitar 8 L cairan/hari
2. *Continuous Veno Venous Hemofiltration (CVVH/CHF)*, gradien tekanan hidrostatis digunakan untuk menginduksi filtrasi atau konveksi air plasma melintasi membran hemofilter. Gaya gesekan antara air dan zat terlarut yang disebut 'seret pelarut/solute drag' menghasilkan transport konvektif zat terlarut dengan berat molekul kecil dan menengah (kurang dari 5000 D) dalam arah yang sama dengan air dan dalam konsentrasi yang sama dalam plasma. Oleh karena itu tidak ada perubahan dalam konsentrasi plasma zat terlarut ini. Cairan dialisis tidak digunakan. Jumlah cairan pengganti ditentukan oleh penghilangan volume bersih yang diinginkan. Laju ultrafiltrasi biasanya

20-25 ml/kg/jam

3. *Continuous Veno Venous Hemodiafiltration (CVVHDF)*, modalitas ini menawarkan penghilangan zat terlarut maksimum karena menggabungkan konveksi dengan difusi untuk mencapai hal ini, karena dialisis dan ultrafiltrasi terjadi secara bersamaan. Laju filtrasi biasanya 20-25 ml/kg/jam
4. *Continuous Veno Venous Hemodialysis (CVVHD)*, zat terlarut secara pasif berdifusi menuruni gradien konsentrasinya dari satu kompartemen cairan (baik darah atau dialisis) ke kompartemen lain. Dianalisis dibuat mengalir (aliran berlawanan arah) melalui dializer berongga dengan kecepatan 1-2 L/jam, untuk mempertahankan gradien konsentrasi kontinyu antara dua kompartemen dan oleh karena itu memaksimalkan penghilangan zat terlarut. Dialisis berbasis difusi sebagian besar menghilangkan zat terlarut dengan molekul kecil kurang dari 1 kD.

DESKRIPSI KASUS

1. Identitas
 Nama: An. A
 Umur: 18 Tahun (RM : 95X1X3)
 Jenis Kelamin: Laki-laki
 TB/BB: 155 cm/50 Kg (PBW 50 Kg)
2. Anamnesis (Alloanamnesis, Ibu) 14/10/2023
 Pasien masuk dengan keluhan luka tusuk balok kayu tertancap dari bokong sejak 2 jam

sebelum masuk Rumah Sakit setelah terjatuh dari bangunan setinggi 8 meter. Riwayat kesadaran menurun sekitar 5 menit, sesak dan mual ada. Pasien rujukan dari RS Pelamonia Makassar dengan diagnosis Vulnus Ictum Regio Perianal Penetrans Cavum Abdomen+Suspek Penetrans Hemithoraks.

3. Keadaan Umum

Pernafasan 28x/mnt, SpO2 98% dengan pemberian Non-Rebreathing Mask (NRM) 12 liter/menit, Nadi 120 kali/menit,

Tekanan Darah (TD) 120/70 mmHg, GCS 15 (E4M6V5) diameter pupil kanan kiri 2,5 mm, Suhu 36,50C.

4. Mekanisme Trauma

Pasien Terjatuh dari lantai 2 setinggi 8 meter kemudian tertusuk balok kayu dari bokong. Balok kayu berukuran sekitar 5x5x50c



Gambar 1. Pasien dengan trauma trauma regio rectal sampai ke pericard

5. Penanganan Bedah *Digestif*: Didapatkan laeserasi serosa dari colon transversum serta laeserasi rectum.

6. Penanganan Bedah Thoraks Kardiovaskuler: Didapatkan laeserasi diafragma sinistra, laeserasi pericardium, dilakukan repair diafragma, repair pericardium pasang drain pada cavum pericard.

7. Penganan Bedah Urologi: Didapatkan ruptore uretra dan dilakukan sistostomi Intervensi di Ruang Resusitasi 24/10/2021 pukul 23.30 dini hari

Tabel 1. Gambaran Pemeriksaan Laboratorium Selama Perawatan

Hari Rawat	DL-Kimia							GDS	Koagulasi			Biomarker		
	Hb	WBC	PLT	NLR	UR	CR	GOT		GPT	PT	aPTT	INR	PCT	CRP
H-0 (24/10)	7,29	43,1	217	4,5	21,1	99,8	2,6	86,4	84	19,8	42,6	1,98	>100	24,3
H-1 (25/10)	7,37	45,6	177,2	1,7	26,6	99,4	1,3	84,2						
H-2 (26/10)	8,7	28,2	118	34,3	54	0,96	164	160	133				>100	17,5
H-6 (30/10)	8,5	22,9	247	12,6	40	0,58	68	47	80	11,3	23,9	1,09	24,5	40,5
H-8 (2/11)	12,2	25,9	294	11,5	39	0,51	131	52		12,2	24,2	1,18	9,28	9,28
H-14 (9/11)	8,1	11,5	272	9,4	42	0,54	65	47		12,1	20,9	1,17	3,93	41,3

PEMBAHASAN

Pada kasus ini pasien mengalami trauma tertusuk balok kayu sampai menembus *colon transversum, diafragma, dan pericard*. Trauma adalah kerusakan jaringan atau organ yang disebabkan karena faktor mekanis. Trauma berat dapat menyebabkan reaksi sistemik. Setelah trauma berat, tubuh akan mengalami respon stres fisiologik yang berat, gangguan neuroendokrin, gangguan sistemik metabolik, penurunan fungsi organ sampai dengan terjadinya syok. Infeksi adalah salah satu komplikasi 48 jam setelah trauma berat dan dapat berkembang menjadi sepsis bila tidak ditangani dengan baik.

Disfungsi organ dikaitkan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi di ICU, yang menyebabkan biaya perawatan menjadi lebih besar. Saat ini, dikembangkan suatu skor untuk menilai suatu organ seperti *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* yang dapat membantu menilai disfungsi atau gagal organ pada suatu waktu dan

dapat digunakan untuk mengevaluasi tingkat morbiditas. Angka mortalitas meningkat sampai 37% bila skor SOFA berada diantara angka 2-7, meningkat menjadi 60% bila skor SOFA berada diantara 8-11, dan angka mortalitas meningkat sampai 91% bila skor SOFA diatas dari 11.(8) Pada pasien ini skor SOFA saat awal masuk didapatkan dengan nilai 6 sehingga dapat dikatakan mortaliti pasien ini berada di angka $\leq 33,3\%$. Skor lainnya yang digunakan pada pasien ini adalah skor *Acute Physiological Chronic Health Evaluation (APACHE) II* yang didapatkan adalah 17 dapat dikatakan estimasi mortalitas 12% untuk pasien post operatif. Skor 25 memprediksi 50% mortalitas, dan skor diatas 35 memprediksi 80% mortalitas.

Untuk pasien dengan sepsis atau syok sepsis, terapi antimikroba empiris secara dini dan diberikan dengan benar dapat memiliki dampak yang signifikan pada hasil, tergantung pada lokasi infeksi. *The Surviving Sepsis campaign* untuk pengelolaan sepsis dan syok sepsis, merekomendasikan antibiotik yang diberikan secara

intravena dalam satu jam pertama onset sepsis dan syok sepsis dan penggunaan agen spektrum luas dengan penetrasi yang memadai dari tempat infeksi yang diduga. Selain itu, rejimen antibiotik yang digunakan harus dinilai ulang setiap hari untuk mengoptimalkan kemanjuran, mencegah toksisitas, meminimalkan biaya, dan mengurangi tekanan seleksi yang mendukung strain resisten.

Landasan terapi efektif pada infeksi intrabdominal adalah termasuk pengenalan dini, kontrol sumber infeksi, terapi antimikroba yang tepat dan stabilisasi fisiologi yang cepat menggunakan terapi cairan intravena pada pasien kritis. Kontrol sumber infeksi penting dalam pengelolaan infeksi intraabdominal. Dalam terapi ini, kontrol sumber infeksi yang tepat meningkatkan keluaran pasien. Dampak dari kontrol sumber infeksi mempercepat keluaran apabila disertai dengan terapi antibiotik yang tepat. Dalam konteks infeksi intraabdominal, masalah utama resistensi antibiotik ditimbulkan oleh *extended beta lactamase* (ESBL) yang memproduksi *Enterobacteriaceae*, yang sering pada infeksi nosokomial dan dijumpai di Masyarakat. ESBL adalah enzim yang mampu menghidrolisis dan menonaktifkan berbagai *beta lactam*, termasuk sefalosporin generasi tiga, penicilins dan aztreonam. Faktor resiko utama untuk ESBL adalah

1. Rawat inap selama 48 jam dalam 90 hari terakhir
2. Terapi antibiotik selama 5 hari dalam 90 hari terakhir

3. Kolonisasi ESBL dalam 90 hari terakhir.

Selama dekade terakhir, carbapenem telah menjadi antibiotik pilihan utama untuk ESBL. Pilihan terbaik untuk menargetkan ESBL (meskipun kurang cakupan *P.Aeruginosa*) adalah carbapenem yang diberikan seperti meropenem, imipenem dan doripenem pada sebagian besar pathogen ESBL. Imipenem/cilastatin, meropenem dan doripenem mencakup bakteri non fermentasi Gram Negatif (misalnya *Pseudomonas Aeruginosa* dan *Acinetobacter Baumannii*). Pilihan lain termasuk aminoglikosida, terutama untuk dugaan infeksi oleh bakteri Gram-negatif pada pasien kritis.(9)

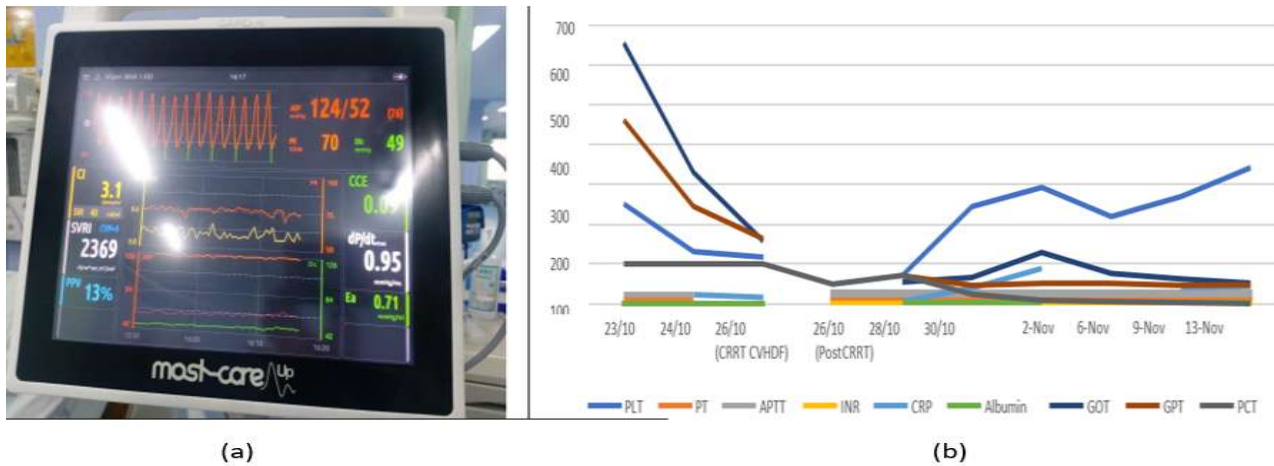
Infeksi intrabdominal dengan komplikasi sering kali infeksi poli mikroba dan memerlukan kombinasi antibiotik parenteral selama perawatan. Oleh karena itu, perlu memilih agen anti mikroba yang sesuai dengan dosis individu pasien. Dalam kasus yang dicurigai infeksi intrabdominal, aminoglikosida kombinasi dengan beta lactam dianjurkan sekali sehari, karena sering terjadi resistensi multi obat gram negatif. Diantara aminoglikosida, amikasin mempunyai peran penting dalam perawatan pasien sepsis, sebagai agen yang sering digunakan di ICU. Seperti aminoglikosida lainnya, amikasin memiliki aktivitas bakterisida yang bergantung pada konsentrasi antibiotik terhadap gram negatif tertentu (10). Pemberian antibiotik empiris pada pasien ini ada meropenem 1gr/8jam/IV + Amikasin 1 gr/24jam/IV karena infeksi intrabdominal dengan resiko

komplikasi poli mikroba sehingga diberikan antibiotik kombinasi selama 6 hari, setelah dilakukan kultur mendapatkan hasil Ditemukan pertumbuhan bakteri basil gram negative yang teridentifikasi sebagai *Burkholderia Cepacia* sehingga dilakukan eskalasi antibiotic berupa Levofloxacin 750mg/24jam/IV.

Studi yang dilakukan (11) menunjukkan bahwa pengobatan antijamur empiris dikaitkan dengan penurunan angka kematian pada pasien ICU. Untuk menghindari keterlambatan pengobatan, Teknik diagnostik baru harus diterapkan sampai kultur tersedia, terapi anti jamur empiris yang tepat dapat diberikan untuk meminimalkan waktu memulai terapi anti jamur. Terapi anti jamur yang tepat sering terlambat dikarenakan rendahnya sensitivitas kultur mikroba dan waktu yang diperlukan. Beberapa penelitian telah mencoba mengidentifikasi strategi pengobatan empiris berdasarkan faktor risiko untuk mengatasi hal ini. Penelitian yang dilakukan oleh Man-ka Zhang dkk memilih system penilaian prediksi awal IFI (*invasive fungal infection*) yang berpotensi infeksi jamur. Sistem penilaian tersebut ada 7 faktor risiko signifikan: operasi gastrointestinal (5 poin), diabetes militus (5 poin), keganasan hematologic (4 poin), penggunaan antibiotik *broad spectrum* selama 4 hari (4 poin), penggunaan cvc (4 poin), nutrisi total parenteral (3 poin), dan ventilasi mekanik > 2 hari (2 poin), jumlah

total poin 0-26. Risiko rendah <8 poin, intermediate 9-13 poin, dan tinggi > 14 poin.

Pada pasien ini penilaian faktor risiko didapatkan operasi gastrointestinal 5 poin, penggunaan antibiotik broad spectrum selama 4 hari 4 poin, penggunaan CVC 4 poin, dan ventilasi mekanik 2 poin. Sehingga jumlah didapatkan 15 poin atau risiko tinggi untuk infeksi jamur. Pada hari 5 pasien mendapatkan terapi anti jamur berupa mecamin 80 mg/24jam/iv selama 7 hari. Rekomendasi *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2021 untuk resusitasi awal pada pasien dengan hipoperfusi yang diinduksi sepsis atau syok sepsis di sarankan bahwa setidaknya 30mL/kg kristaloid IV cairan harus diberikan dalam 3 jam pertama resusitasi. Untuk orang dewasa dengan syok septik, disarankan menggunakan norepinefrin sebagai agen lini pertama vasopressors lainnya dengan target awal tekanan arteri rerata (MAP) adalah > 65mm Hg. Vasopresin menjadi pilihan kedua untuk terapi syok sepsis. Rekomendasi SSC, dapat diberikan dosis 0,25-0,5 ug/menit selain norepinefrin untuk mendapatkan target TAR dan mengurangi efek samping akibat kelebihan adrenergic (12) Pada pasien ini resusitasi cairan dengan menggunakan kristaloid Ringer laktat dan diberikan vasoaktif norepinefrin dikombinasi vasopressin untuk mencapai target TAR ≥ 65 mmHg.



Gambar 3. Hemodinamik Pasien Saat di ICU (a) dan Kecenderungan Hasil Laboratorium (b)

Karena pasien yang sakit kritis berisiko tinggi terjadi thrombosis vena dan emboli paru, heparin harus disertakan dalam terapi tersebut. Pada pasien syok sepsis menyebabkan koagulasi intravaskuler diseminata, yang merupakan komplikasi mengancam jiwa ditandai dengan penekanan fibrinolysis, sering disebabkan kegagalan organ multiple. Pedoman SSC sangat merekomendasikan profilaksis Trombo Emboli Vena (VTE) melalui pemberian heparin dengan berat molekul rendah (LMWH) sebagai pengganti heparin (UFH). Selain itu, berbagai penelitian telah membuktikan bahwa heparin dapat menyebabkan efek signifikan lainnya (yaitu efek anti inflamasi, anti aktivasi komplemen dan modulasi berbagai protease) dari pada hanya profilaksi anti koagulan pada pasien sepsis. Terlebih lagi, semakin banyak bukti yang menunjukkan heparin mengurangi hipertensi pulmonal dengan mengganggu adhesi neutrophil pada endotel paru. Sehingga mengurangi migrasi neutrophil ke ruang interstisial yang menyebabkan penurunan edema. Maka dari itu

pasien ini mendapat terapi heparin 5000/IU.

Constantinescu dkk, mengemukakan, kelainan laboratorium yang umum pada pasien dengan sindrom sitokin *release*, seperti sitopenia, peningkatan kreatinin dan enzim hati, peningkatan faal koagulasi dan juga CRP. Pada kasus ini pasien mengalami peningkatan enzim hati, trombositopenia, dan juga meningkat pada pemeriksaan CRP. Berikut grafik yang akan memperlihatkan tren laboratorium pada kasus ini.

Honore PM dkk(6), dalam suatu *review* sitokin *removal* dengan syok sepsis, menyarankan PCT sebagai salah satu biomarker inflamasi yang paling banyak dipelajari. Pada sepsis dapat ditambahkan sebagai biomarker untuk menentukan pasien mana yang akan memulai terapi. Ada beberapa bukti, bahwa kinetika PCT, yaitu kegagalan PCT atau penurunan maupun peningkatan yang cepat dapat membantu untuk mengidentifikasi badai sitokin yang menetap. Diketahui, berat molekul PCT 13 kDa dan PCT dapat

dihilangkan oleh adsorben. Oleh karena itu, PCT adalah biomarker yang baik untuk memutuskan kapan harus memulai terapi tetapi tidak mengikuti respon terhadap terapi atau untuk memutuskan kapan harus berhenti. Kedepannya, Honore dkk menyarankan menggunakan parameter fisiologi APACHE II, skor SOFA, kebutuhan vasopressor, dan harus ada biomarker seleksi seperti IL 6 atau PCT. Pemantauan hemodinamik invasif juga harus dilakukan. Pasien dengan sepsis sering dirawat di perawatan intensif mengingat harus pemantauan ketat yang intens diperlukan. Perawatan ini termasuk antibiotik pemberian tepat waktu, cairan intravena, terapi oksigen dan dukungan vasopressor dan inotropik bila diperlukan. Perawatan tambahan extracorporeal atau yang disebut *blood purification* juga telah dicoba. Teknik ini termasuk hemofiltrasi, hemoperfusi, plasmaforesis atau adsorpsi. Alasan dibalik pendekatan ini adalah untuk mengurangi potensi kerusakan yang disebabkan disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Peningkatan mediator inflamasi termasuk sitokin yang berkontribusi pada sistemik pasien syok sepsis. Mengingat peran penting peran penting produksi sitokin pada pasien sepsis, pengangkatan zat ini melalui *blood purification* tersebut dapat mengurangi respon terutama pada awal sepsis. Kebocoran kapiler merupakan perpindahan cairan dan elektrolit yang maladaptif dari intravaskuler ke interstisial dan mengakibatkan anasarca dan edema organ yang mempotensiasi disfungsi dan kegagalan organ.

Global Increase permeability Syndrome (GIPS) didefinisikan sebagai keseimbangan cairan kumulatif positif dan disfungsi atau kegagalan organ yang diakibatkan peradangan sistemik persisten sehingga kebocoran albumin transkapiler berkelanjutan. GIPS dapat terjadi setelah badai sitokin awal dan cedera iskemik-reperfusion yang bisa menjadi indikasi potensial untuk memulai *blood purification*. Kapan waktu yang tepat untuk memulai dan menghentikan CRRT ?, Waktu yang optimal untuk inisiasi dan penghentian CRRT sampai saat ini masih kontroversi. Waktu terapi masih menjadi masalah pada saat terapi pasien kritis yang melibatkan terapi extracorporeal.

Beberapa kasus melaporkan hasil yang kurang baik pada individu yang diterapi lebih dari 24 jam setelah didiagnosis. Data uji coba ACCESS juga mendukung konsep memulai terapi dalam waktu 24 jam. Rekomendasi apapun mengenai waktu terapi tergantung individu dari masing-masing pasien. Dimana titik akhir utama adalah pengurangan vasopressor, ini salah satu alasan untuk dilakukan terapi *blood purification* pada awal proses penyakit untuk memaksimalkan manfaat terapi. Pada kasus ini, CRRT dimulai pada hari ke 2-3, kurang lebih selama 24 jam. Pertimbangan memulai CRRT pada pasien ini oleh karena hemodinamik yang tidak stabil setelah pengamatan hari-hari sebelumnya selama rawatan di ICU, menggunakan vasopressor, dengan laboratorium peningkatan CRP juga prokalsitonin yang meningkat.

Imunitas bertanggung jawab mengenali patogen, dengan merespon dengan cara mengeluarkan mediator proinflamasi, dan berusaha memulihkan hemostasis Kembali normal. Karena paparan terhadap patogen eksterna, system imun tubuh berusaha menjaga keseimbangan antara proinflamasi-antiinflamasi. Badai sitokin termasuk beberapa gangguan disregulasi imun akibat ketidakseimbangan pro-anti inflamasi, sehingga terjadi kerusakan organ pada tahap berikutnya.

Sitokin berukuran kecil, biasanya berukuran protein <40kDa yang dilepaskan dari sel darahputih, makrofag, limfosit B, limfosit T dan sel mast. Sitokin berperan sebagai inisiator dan regulator stress metabolisme. Agen ini dapat dikategorikan ke dalam limfokin (sitokin yang diproduksi limfosit), monokin (sitokin yang diproduksi monosit), kemokin (sitokin yang diproduksi oleh sel aktif secara kemotaktif), interleukin (sitokin yang diproduksi oleh leukosit) meskipun ada beberapa yang tumpang tindih dalam mediator inflamasi tersebut. Sitokin proinflamasi termasuk, IL-1, IL-6, IL-17 dan tumor nekrosis factor (TNF- α). Senyawa ini mengaktifkan sel target melalui reseptor spesifik dan merangsang sel untuk menghasilkan kemokin sitokin proinflamasi dan zat aktif biologis lainnya.

Pada pasien syok sepsis, DAMP dan PAMP mengaktivasi beberapa sel (terutama makrofag, sel-T, neutrophil, dan sel endotel). Ini diikuti oleh pelepasan sitokin inflamasi serta kerusakan

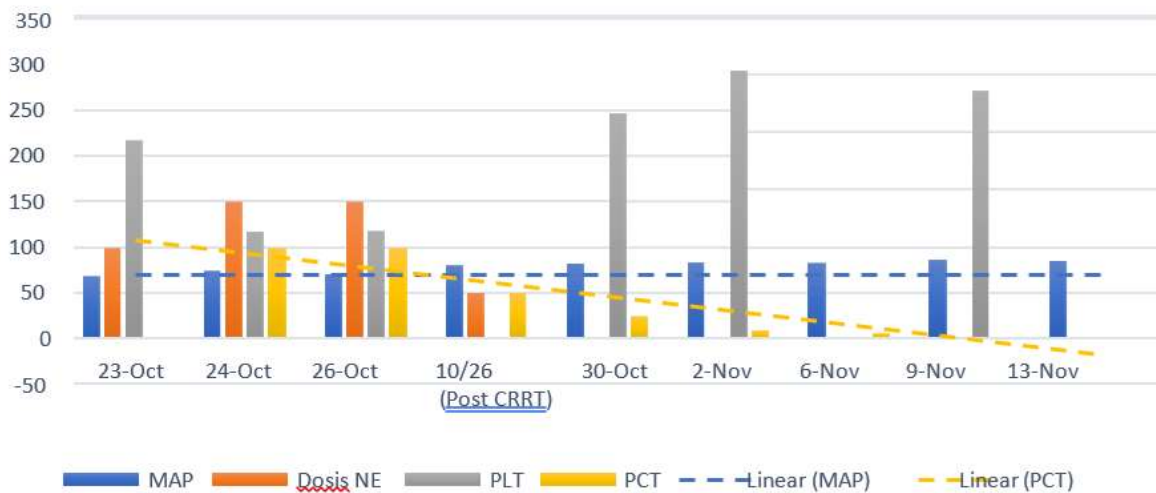
jaringan dan organ yang merugikan. Onset dan durasi badai sitokin bergantung patogenpenyebab dan terapi selama perawatan. Gejala awal terkait badai sitokin adalah demam, fatigue, myalgia, arthralgia, sakit kepala, ruam, diare, anoreksia dan neuropsikiatri. Gangguan selanjutnya hipoksemia, dispneu, hipotensi, syok vasodilatasi, koagulasi intravaskuler disebarkan menjadi thrombosis vaskuler dan pendarahan. Kasus badai sitokin yang parah menyebabkan gagal ginjal, gangguan hati akut, pendarahan, kardiomiopati hingga kematian. Badai sitokin termasuk peningkatan CRP, prokalsitonin, leukositosis atau leukopenia, trombositopenia, anemia serta peningkatan kadar ferritin dan D-Dimer. Konsentrasi IL-6, interferon- γ dan IL-10 meningkat selama badai sitokin. Mekanisme *blood purification* telah disarankan sebagai salah satu metode meningkatkan imunitas pada pasien sepsis, tetapi data hasil yang terbatas mengenai pendekatan terapi tersebut. Namun penggunaan ekstrakorporal adsorpsi ini menggunakan filter yang dikembangkan secara khusus.

Bagaimana dengan dosis pemberian CRRT?, Dosis CRRT diwakili oleh volume darah dimurnikan per unit waktu dan diukur dengan laju *effluent* dinormalisasi ke berat badan (satuan: ml/kg/jam). Dosis yang ditentukan 35 dan 45 ml/kg/jam dalam hemofiltrasi pasca pengenceran lebih baik dari 25 ml/kg/jam sehubungan dengan kelangsungan hidup pasien 15-20% secara absolut meningkat, dan terjadi peningkatan relatif sekitar

40% pasien AKI yang sakit kritis. KDIGO merekomendasikan, menggunakan dosis 20-25 ml/kg/jam, pada umumnya dalam kisaran 25-30 ml/kg/jam untuk meminimalkan gangguan di CRRT. Untuk dosis praktik klinis saat ini, laju aliran darah kurang dari 200 ml/menit umumnya untuk CVVH, 150 ml/menit untuk CVVHD. Pada kasus ini, menggunakan dosis 25-35 ml/kg/jam, dengan laju aliran darah 100 ml/menit awalnya, dan diteruskan dengan 150 ml/menit. (2).

Pada kasus ini tujuan dilakukan CRRT adalah untuk penghapusan atau modulasi pada mediator inflamasi atau removal sitokin dengan menggunakan modalitas CVVHDF.

Pasien dilakukan CRRT selama ±48 jam, setelah dilakukan modalitas CRRT terjadi peningkatan hemodinamik serta penurunan kebutuhan vasopressor berupa norepinefrin serta vasopressin stop. Prokalsitonin menurun setelah dilakukan CRRT, dari awal pasien datang kadar prokalsitonin >100 dan setelah dilakukan CRRT prokalsitonin 24,5. Faal koagulasi terjadi peningkatan pada awal kedatangan pasien dengan PT: 19,8, APTT: 42,6, INR: 1,98, setelah dilakukan CRRT PT: 11,3, APTT: 23,8, INR 1,09. Begitu juga PLT dari pasien 118.000/ul setelah dilakukan CRRT terjadi peningkatan 247.000/ul. Ada 5 hipotesis yang mendukung penggunaan teknik blood purification untuk terapi sepsis:(12)



Gambar 4. Dinamika MAP, Dosis NE, PLT dan Prokalsitonin

1. Pada kasus ini tujuan dilakukan CRRT adalah untuk penghapusan atau modulasi pada mediator inflamasi atau *removal* sitokin dengan menggunakan modalitas CVVHDF. Pasien dilakukan CRRT selama ± 48 jam, setelah dilakukan modalitas CRRT terjadi peningkatan hemodinamik serta penurunan kebutuhan vasopressor berupa norepinefrin serta vasopressin stop. Prokalsitonin menurun setelah dilakukan CRRT, dari awal pasien datang kadar prokalsitonin >100 dan setelah dilakukan CRRT prokalsitonin 24,5. Begitu juga faal koagulasi terjadi peningkatan pada awal-awal pasien datang dengan PT: 19,8, APTT: 42,6, INR: 1,98, setelah dilakukan CRRT PT: 11,3, APTT: 23,8, INR 1,09. Begitu juga PLT dari pasien 118.000/ul setelah dilakukan CRRT terjadi peningkatan 247.000/ul. Ada lima hipotesis yang mendukung penggunaan teknik *blood purification* untuk terapi sepsis: (12) Hipotesis konsentrasi puncak sitokin menurut Ronco dkk, menjelaskan bahwa puncak konsentrasi sitokin harus dimodulasi dalam fase awal proinflamasi.
2. Hipotesis imunomodulasi ambang juga disebut konsep Honore, menggambarkan keseimbangan mediator inflamasi di darah dan jaringan. Pengurangan mediator dari darah menyebabkan juga pengurangan mediator juga dalam jaringan. Dibawah nilai ambang tertentu, proses biokimia dan kaskade dapat dihentikan.
3. Hipotesis pengantar mediator oleh Di Carlo dan Alexander, menjelaskan penghapusan mediator inflamasi yang lebih baik dari darah pasien menggunakan hemofiltrasi volume tinggi. Jenis hemofiltrasi ini menggunakan larutan substitusi 3-5 L per jam. Proses *blood purification* ini akan menyebabkan peningkatan 20-40 kali lipat dari aliran limfatik yang memiliki konsekuensi bahwa mediator inflamasi memasuki aliran darah lebih cepat dan karena itu dapat dihilangkan lebih cepat dengan teknik *blood purification extracorporeal*.
4. Teori seluler oleh Peng dkk, menjelaskan bahwa pengaruh positif pada tingkat sel dapat diamati setelah menerapkan terapi *blood purification* pada pasien sepsis. Reaktivasi sistem imun selama imunodepresi dapat diamati setelah terapi *blood purification* dengan terjadi peningkatan leukosit. Ledakan oksidatif meningkatkan fagositosis dan aktifitas leukosit.
5. Hipotesis model sitokinetik oleh Rimmele dan Kellum, menjelaskan restorasi gradien sitokin ke fokus peradangan setelah pembuangan sitokin dari darah. Kemokin adalah kelompok sitokin (protein pensinyalan kecil) yang memicu migrasi sel (kemotaksis). Sel-sel bergerak sepanjang gradien konsentrasi ke tempat konsentrasi kemokin tertinggi. Setelah pengurangan konsentrasi sitokin dalam darah menggunakan *blood purification extracorporeal* sistem migrasi leukosit yang ditargetkan menuju fokus peradangan. CVVHDF mungkin akan lebih efektif daripada CVVH pada pasien yang sangat katabolik dengan beban zat terlarut yang besar. CVVHDF dengan penghilangan konvektifnya dari zat terlarut yang lebih besar lebih disukai pada pasien dengan syok sepsis dimana penghapusan mediator inflamasi diinginkan.



Gambar 5. Dosis CRRT pada pasien

KESIMPULAN

Tatalaksana pasien syok sepsis dengan traumatik intrabdominal ini dilakukan manajemen pasien sepsis dengan memberikan antibiotik empiris, resusitasi cairan dan ditambah vasopressor Norepinefrin dan Vasopressin sampai dengan target TAR: > 65mmHg. Perawatan tambahan digunakan terapi pengganti ginjal kontinyu dengan CVVHDF tujuan utamanya adalah menurunkan mediator inflamasi termasuk sitokin yang berkontribusi pada sistemik pasien syok sepsis. Manajemen sepsis yang komprehensif menghasilkan keluaran pasien yang lebih baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Saya ucapkan terima kasih kepada dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI (K) atas kesediannya membimbing laporan kasus ini, serta Rumah Sakit Umum Pemerintah DR Wahidin Sudirohusodo atas perizinan pengambilan kasus ini.

Daftar Pustaka

1. Pangalila FJ V, Mansjoer A. Penatalaksanaan sepsis dan syok sepsis optimalisasi FASTHUGBID editor: pehimpunan dokter intensive care indonesiam (PERDICI) [Internet]. 2017. Available from: www.perdici.org
2. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0648-y>
3. Constantinescu C, Pasca S, Tat T, Teodorescu P, Vlad C, Iluta S, et al. Continuous renal replacement therapy in cytokine release syndrome following immunotherapy or cellular therapies? *J Immunother cancer*.2020;8(1):1–8.
4. Boenisch S, Fae P, Drexel H, Walli AK, Fraunberger P. Are circulating levels of CRP compared to IL-6 and PCT still relevant in intensive care unit patients? 1). *Labm*. 2013;37(1).
5. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C- reactive

- protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;127(April):104370. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
6. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care* [Internet]. 2019;9(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0530-y>
 7. Chawla R, Todi S. *ICU Protocols. Vol. I, ICU Protocols: A Step-wise Approach, Vol I.* 2019. 1–632 p.
 8. Jean-Louis Vincent, Rui Moreno. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care* [Internet]. 2010;14:207–16. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/cc8204>
 9. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, et al. WSES/GAIS/SISE/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):1–48.
 10. Shahrami¹ B, Najmeddin¹ F, Amini¹ S, Rouini² MR, Kheznia⁴ SS, Najafi³ A, et al. Evaluation of Amikacin Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Intra-abdominal Sepsis. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(1):114–8.
 11. Zhang MK, Rao ZG, Ma T, Tang M, Xu TQ, He XX, et al. Appropriate empirical antifungal therapy is associated with a reduced mortality rate in intensive care unit patients with invasive fungal infection: A real-world retrospective study based on the MIMIC-IV database. *Front Med.* 2022;9(Sept):1–11.
 12. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med.* 2023;12(9).