

**DISERTASI**

**PERBANDINGAN KADAR RESEPTOR VASOKONSTRIKTOR,  
NOREPINEFRIN DAN COPEPTIN PADA PASIEN SYOK SEPSIS  
SEBELUM TERPASANG DAN SETELAH LEPAS VASOPRESSOR  
Kajian Terhadap Urutan Penghentian Vasopressor  
Pada Pasien Syok Sepsis Fase Pemulihan**

***COMPARISON OF VASOCONSTRICTOR RECEPTORS,  
NOREPINEPHRINE, AND COPEPTIN LEVELS IN SEPTIC SHOCK  
PATIENTS BEFORE ADMINISTRATION AND AFTER WITHDRAWAL  
OF VASOPRESSORS  
A Review On Vasopressors Discontinuation Order  
In Recovery Phase of Septic Shock***

**Nurfitriani**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPELIALIS  
ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
KONSENTRASI TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**

**PERBANDINGAN KADAR RESEPTOR VASOKONSTRIKTOR,  
NOREPINEFRIN DAN COPEPTIN PADA PASIEN SYOK SEPSIS  
SEBELUM TERPASANG DAN SETELAH LEPAS VASOPRESSOR**

**Kajian Terhadap Urutan Penghentian Vasopressor  
Pada Pasien Syok Sepsis Fase Pemulihan**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Subspesialis (Sp-2)

Program Studi

Subspesialis Anestesiologi Dan Terapi Intensif

Konsentrasi Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

**Nurfitriani**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPELIALIS ANESTESIOLOGI  
DAN TERAPI INTENSIF  
KONSENTRASI TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**LEMBAR PENGESAHAN (DISERTASI)**

**PERBANDINGAN KADAR RESEPTOR VASOKONSTRIKTOR,  
NOREPINEFRIN DAN COPEPTIN PADA PASIEN SYOK SEPSIS  
SEBELUM TERPASANG DAN SETELAH LEPAS VASOPRESSOR  
Kajian Terhadap Urutan Penghentian Vasopressor  
Pada Pasien Syok Sepsis Fase Pemulihan**

**Disusun dan diajukan oleh:**

**dr. Nurfitriani, Sp.An-TI  
Nomor Pokok : C018211001**

**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan  
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

**Pada tanggal 27 Agustus 2024**

**Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan**

**Menyetujui :**

**Pembimbing Utama,**



**dr. Muhammad Rum, M.Kes., Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K) NIP. 19750918 200411 1 001**

**Pembimbing Pendamping,**



**dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes., Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K) NIP. 19810510 201412 1 003**

**Ketua Program Studi  
Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**



**Prof. Dr. dr. M. Kamli Ahmad, Sp.An-TI,  
Subsp.M.N.(K), Subsp.An.O.(K)  
NIP. 19810411 201404 2 001**

**Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin**


**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001**

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda – tangan di bawah ini:

Nama : Nurfitriani

NIM : C018211001

Program studi : Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif

Jenjang : Sp2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul PERBANDINGAN KADAR RESEPTOR VASOKONSTRIKTOR, NOREPINEFRIN DAN COPEPTIN PADA PASIEN SYOK SEPSIS SEBELUM TERPASANG DAN SETELAH LEPAS VASOPRESSOR (Kajian Terhadap Urutan Penghentian Vasopressor Pada Pasien Syok Sepsis Fase Pemulihan) Adalah karya tulisan saya sendiri, bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain dan bahwa skripsi/tesis/disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi skripsi/tesis/disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 Agustus 2024



Nurfitriani

## **PRAKATA**

Dengan ucapan Alhamdulillah rabbi ‘alamin, segala puji bagi Allah Subhanahu Wa Ta’ala atas segala rahmat-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Perbandingan Kadar Reseptor Vasokonstriktor, Norepinefrin, dan Copeptin pada Pasien Syok Sepsis Sebelum Terpasang dan Setelah Lepas Vasopressor (Kajian Terhadap Urutan Penghentian Vasopressor Pada Pasien Syok Sepsis Fase Pemulihan).

Dalam menyelesaikan disertasi ini, kami selaku penulis tidak lepas dari pihak-pihak yang senantiasa memberi bantuan dan dukungannya. Karena itu, kami menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orangtua kami, H. Nenang dan Hj. Siyah, dan saudara – saudara saya yang selalu memberikan dukungan, semangat, dan doanya agar kami dapat menyelesaikan proses pendidikan ini dengan baik.
2. dr. Muhammad Rum, M.Kes, SpAn-TI, SubSp.T.I.(K) selaku pembimbing utama, dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K) dan DR. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku pembimbing pendamping, yang telah memberikan arahan, masukan, dan bimbingan selama proses penelitian.
3. Dr. dr. Faisal Muchtar, SpAn-TI, Subsp.T.I.(K) atas saran dan masukannya selama proses penelitian dan penulisan disertasi ini.
4. Seluruh staf pengajar Program Studi Subspesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Konsentrasi Terapi Intensif FK UNHAS atas dukungan dan bimbingan yang diberikan selama proses pendidikan.
5. Direktur RS. Kanudjoso Djatiwibowo Balikpapan beserta tim perijinan dan diklat yang telah memberikan dukungan selama proses pendidikan.
6. dr. Yuyun Norwahyuni, SpPK atas masukannya selama proses penelitian hingga penulisan disertasi ini selesai.
7. Sejawat peserta didik subspesialis anestesiologi dan terapi intensif yang saling memberikan dukungan dan semangat selama proses pendidikan.

Karya ilmiah ini ditulis sebagai salah satu

persyaratan akademik demi memperoleh gelar Dokter Subspesialis di Universitas Hasanuddin, Makassar. Semoga disertasi ini dapat memberikan manfaat keilmuan dan pelayanan medis di masa depan.

Makassar, 27 Agustus 2024

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized letter 'N' followed by a vertical line and a small flourish.

Nurfitriani

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Kombinasi Norepinefrin dan Vasopressin direkomendasikan untuk memperbaiki status hemodinamik pada pasien syok sepsis. Namun saat kondisi pasien membaik, masih menjadi perdebatan mengenai vasopressor mana yang harus dihentikan terlebih dahulu. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan kadar reseptor adrenergic  $\alpha 1A$ , reseptor vasopressin V1A, norepinefrin, dan copeptin pada pasien syok sepsis sebelum terpasang vasopressor dan setelah lepas dari vasopressor.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif. Sampel diambil adalah pasien syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSUD Dr. Kanudjoso Djatiwibowo. Sampel di ambil sebelum terpasang vasopressor dan setelah lepas dari vasopressor. Penelitian berlangsung dari Februari – Juli 2024.

**Hasil:** Kadar reseptor  $\alpha 1A$ , reseptor vaskopressin V1A, norepinefrin, dan copeptin akan meningkat pada pasien syok sepsis yang membaik, namun pada pasien yang kembali syok setelah lepas dari vasopressor didapatkan penurunan kadar copeptin yang bermakna ( $p = 0.048$ ). Pada pasien syok sepsis yang meninggal didapatkan peningkatan kadar reseptor  $\alpha 1A$  ( $p = < 0.001$ ), reseptor vaskopressin V1A ( $p = < 0.001$ ), norepinefrin ( $p = 0.015$ ), dan copeptin ( $p = 0.037$ ) dibandingkan pasien yang hidup.

**Kesimpulan:** Kadar copeptin yang rendah di plasma mengakibatkan resiko terjadinya syok berulang. Sehingga hal ini dapat dijadikan pertimbangan untuk mempertahankan vasopressin setelah golongan katekolamin dihentikan.

**Kata kunci:** Copeptin, Norepinefrin, Vasopressor, Reseptor adrenergic, Reseptor vasopressin

## ABSTRACT

**Objective:** The administration of norepinephrine and vasopressin is recommended to enhance the hemodynamic status in patients with septic shock. However, there is ongoing debate regarding the discontinuation order of these vasopressors when the patient's condition improves. This study aimed to assess the levels of adrenergic  $\alpha_{1A}$  receptor, vasopressin V<sub>1A</sub> receptor, norepinephrine, and copeptin in septic shock patients before initiating and after discontinuing vasopressors.

**Method:** This was a prospective cohort study conducted on septic shock patients admitted to the ICU of Wahidin Sudirohusodo General Hospital and Dr. Kanudjoso Djatiwibowo General Hospital. Samples were collected before the initiation of vasopressors and after their discontinuation. The study was conducted from February to July 2024.

**Result:** The levels of the adrenergic  $\alpha_{1A}$  receptor, vasopressin V<sub>1A</sub> receptor, norepinephrine, and copeptin increase in patients who have improved from septic shock. However, in patients with recurrent shock after discontinuation of vasopressors, there is a significant decrease in copeptin levels ( $p = 0.048$ ). Among septic shock patients who didn't survive, the levels of adrenergic  $\alpha_{1A}$  receptor ( $p < 0.001$ ), vasopressin V<sub>1A</sub> receptor ( $p < 0.001$ ), norepinephrine ( $p = 0.015$ ), and copeptin ( $p = 0.037$ ) were higher compared to those of patients who survived.

**Conclusion:** Low plasma copeptin levels increase the risk of recurrent shock. Therefore, it may be necessary to continue vasopressin therapy after discontinuing catecholamines vasopressor.

**Key words:** Adrenergic receptor, Copeptin, Norepinefrin, Vasopressin Receptor, Vasopressor

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	5
1.3 TUJUAN PENELITIAN.....	5
1.3.1 TUJUAN UMUM.....	5
1.3.2 TUJUAN KHUSUS.....	5
1.4 MANFAAT PENELITIAN.....	6
1.4.1 MANFAAT PENGEMBANGAN ILMU.....	6
1.4.2 MANFAAT APLIKASI.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 SEPSIS.....	7
2.2 VASODILATASI PADA SYOK SEPSIS.....	9
2.2.1 RESISTENSI KATEKOLAMIN.....	10

2.2.2 DEFISIENSI VASOPRESSIN RELATIF.....	10
2.3 VASOPRESSOR NOREPINEFRIN DAN VASOPRESSIN.....	10
2.3.1 NOREPINEFRIN.....	10
2.3.2 VASOPRESSIN.....	12
2.3.2.1 VASOPRESSIN ENDOGEN.....	14
2.4 RESEPTOR VASOKONSTRIKTOR.....	18
2.4.1 RESEPTOR $\alpha$ 1 ADRENERGIK.....	18
2.4.2 RESEPTOR V1A.....	19
2.5 PENYAPIHAN VASOPRESSOR.....	23
2.6 KERANGKA PEMIKIRAN.....	25
2.7 KERANGKA KONSEP.....	26
2.8 HIPOTESIS PENELITIAN.....	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
3.1 DESAIN PENELITIAN.....	27
3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	27
3.2.1 TEMPAT PENELITIAN.....	27
3.2.2 WAKTU PENELITIAN.....	27
3.3 POPULASI DAN SAMPEL.....	27
3.3.1 POPULASI.....	27
3.3.2 SAMPEL.....	27
3.4 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI.....	28
3.4.1 KRITERIA INKLUSI.....	28
3.4.2 KRITERIA EKSKLUSI.....	28

3.4.3 KRITERIA <i>DROP OUT</i> .....	28
3.5 DEFINISI OPERASIONAL.....	28
3.6 VARIABEL PENELITIAN.....	29
3.7 ALUR PENELITIAN.....	30
3.8 PERSETUJUAN ETIK PENELITIAN.....	31
BAB IV HASIL PENELITIAN .....	32
4.1 KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN.....	32
4.2 PERBANDINGAN KADAR AVPR1A, ADRA1A, NOREPINEFRIN, DAN COPEPTIN SEBELUM DAN SETELAH LEPAS DARI VASOPRESSOR PADA PASIEN YANG DAPAT DISAPIH DARI VASOPRESSOR.....	34
4.3 PERBANDINGAN KADAR AVPR1A, ADRA1A, NOREPINEFRIN, DAN COPEPTIN SEBELUM DAN SETELAH LEPAS DARI VASOPRESSOR PADA PASIEN YANG SYOK KEMBALI.....	36
4.4 PERBANDINGAN KADAR AVPR1A, ADRA1A, NOREPINEFRIN, DAN COPEPTIN SEBELUM VASOPRESSOR PADA PASIEN DROP OUT DAN LEPAS VASOPRESSOR.....	39
BAB V PEMBAHASAN.....	40
5.1 NOREPINEFRIN DAN VASOPRESSIN ENDOGEN PADA SYOK SEPSIS.....	40
5.2 RESEPTOR $\alpha 1$ DAN VASOPRESSIN 1A PADA SYOK SEPSIS.....	43
5.3 PENYAPIHAN VASOPRESSOR PADA SYOK SEPSIS.....	44
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	46

6.1 KESIMPULAN.....	46
6.2 SARAN.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	48

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Skor SOFA.....	8
Tabel 2.2	Distribusi dan Aktivitas Reseptor AVP.....	19
Tabel 4.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	33
Tabel 4.2	Hasil Pemeriksaan ELISA Kadar Reseptor AVPR1A, ADRA1A, Norepienfrin dan Copeptin	34
Tabel 4.3	Karakteristik Perubahan Kadar AVPR1A, ADRA1A, Norepinefrin, dan Copeptin Pada Pasien Yang Dapat Disapih Dari Vasopressor	36
Tabel 4.4	Hasil Pemeriksaan ELISA Kadar Reseptor AVPR1A, ADRA1A, Norepienfrin dan Copeptin Sebelum Terpasang Dan Setelah Lepas Vasopressor Pasien Syok Kembali.....	37
Tabel 4.5	Karakteristik Perubahan Kadar AVPR1A, ADRA1A, Norepienfrin dan Copeptin Pada Pasien Yang Dapat Disapih Dari Vasopressor.....	38
Tabel 4.6	Hasil Pemeriksaan ELISA Kadar AVPR1A, ADRA1A, Norepienfrin dan Copeptin Setelah Lepas Dari Vasopressor Pada Pasien Yang Dapat Disapih Dan Yang Kembali Syok Setelah Lepas Dari Vasopressor.....	39
Tabel 4.7	Hasil Pemeriksaan ELISA Kadar AVPR1A, ADRA1A, Norepienfrin dan Copeptin Sebelum Terpasang Vasopressor Pada Pasien Meninggal dan Pasien Yang Hidup.....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Skema Peningkatan $\text{Ca}^{2+}$ Intraseluler Setelah Pengikatan Vasopressin ke Reseptor V1 di Otot Polos Vaskuler.....	20
Gambar 4.1	Kadar AVPR1A, ADRA1A, Norepinefrin dan Copeptin Sebelum dan Setelah Lepas Vasopressor Pada Pasien Yang Dapat Disapih Dari Vasopressor.....	35
Gambar 4.2	Kadar AVPR1A, ADRA1A, Norepinefrin dan Copeptin Sebelum dan Setelah Lepas Vasopressor Pada Pasien Yang Syok Kembali.....	38
Gambar 4.3	Kadar AVPR1A, ADRA1A, Norepinefrin dan Copeptin Sebelum Vasopressor Pada Pasien Yang Hidup Dan Meninggal.....	40

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Sepsis dan syok sepsis merupakan penyebab terbanyak masuknya pasien ke ICU dengan angka mortalitas yang tinggi. Angka mortalitas sepsis pada negara – negara berpendapatan tinggi mencapai 15% – 30%, dan dapat lebih tinggi lagi mencapai lebih dari 50% pada negara – negara berpendapatan rendah.<sup>1</sup>

Syok sepsis merupakan bagian dari sepsis dimana terjadi abnormalitas terutama pada sirkulasi, seluler dan metabolisme tubuh yang secara substansial meningkatkan angka mortalitas.<sup>2</sup> Syok septik ditandai dengan hipotensi persisten yang membutuhkan vasopressor vasokonstriktor, disertai adanya kelainan perfusi dengan manifestasi berupa oliguria, penurunan perfusi perifer, dan perubahan status mental.<sup>3</sup> Syok sepsis memiliki gambaran klinis sepsis disertai hipotensi yang membutuhkan vasokonstriktor untuk mempertahankan  $MAP \geq 65$  mmHg dan memiliki kadar laktat serum  $> 2$  mmol/L (18 mg/dL) meskipun telah dilakukan resusitasi volume yang adekuat.<sup>4</sup> Bagian penting dari resusitasi pasien syok sepsis adalah memperbaiki tekanan perfusi ke organ vital secara cepat dan segera. Jika tekanan darah tidak membaik setelah pemberian cairan resusitasi, maka vasopresor harus mulai diberikan dalam jam pertama untuk mencapai tekanan arteri rata-rata (MAP)  $\geq 65$  mmHg.<sup>5,6</sup> Para ahli tidak hanya merekomendasikan untuk tidak menunda pemberian vasopresor sampai resusitasi cairan selesai, namun juga untuk memulai pemberian norepinefrin lebih awal untuk mencapai target MAP tersebut.<sup>7</sup>

Norepinefrin direkomendasikan sebagai agen vasopresor lini pertama agen untuk pengobatan syok sepsis.<sup>8,9</sup> Dengan rentang dosis 0.01 – 3 mcg/kg/menit, norepinefrin diharapkan mampu meningkatkan MAP dengan hanya sedikit perubahan pada denyut jantung.<sup>10</sup> Pemberian norepinefrin dini dapat meningkatkan angka perbaikan syok selama 6 jam secara bermakna.<sup>11</sup> Pada kondisi tertentu, pasien tetap mengalami hipotensi (MAP < 65) walaupun sudah dengan menggunakan norepinefrin. Kondisi ini seringkali disebut sebagai syok sepsis refrakter.<sup>12</sup> Tatalaksana syok sepsis tahun 2021 menyarankan pemberian vasopressin sebagai vasopresor tambahan jika norepinefrin sudah berada dalam rentang dosis 0.25 – 0.5 µg/kg/menit.<sup>8</sup> Penggunaan vasopresin sebagai ajuvan harus dipertimbangkan untuk mencegah peningkatan dosis adrenergik, menurunkan dosis norepinefrin atau meningkatkan MAP. Oleh karena onset lambat dari vasopressin, walaupun kemampuan menaikkan tekanan darah sama efektifnya dengan norepinefrin, terapi vasopresin harus digunakan hanya sebagai terapi tambahan untuk agen adrenergik katekolamin daripada sebagai terapi lini pertama.<sup>10</sup> Dosis vasopressin 0.01 – 0.03 IU/menit yang digunakan bersama dengan norepinefrin mampu menurunkan angka kematian dibandingkan dengan hanya menggunakan norepinefrin saja. Strategi terapi vasopresor multimodal yang seimbang dan diberikan dini dibutuhkan dalam pengembangan dengan pendekatan individual terhadap terapi vasopresor untuk memperbaiki status syok.<sup>13</sup>

Panduan pemberian vasopresor pada pasien syok sepsis sudah jelas dipaparkan dalam pedoman *Surviving Sepsis Campaign 2021*, namun penyapihan vasopresor pada pasien yang sudah memasuki fase pemulihan dari syok sepsis

masih merupakan agenda penelitian yang masih belum terjawab.<sup>5</sup> Hampir semua penelitian mengenai urutan penghentian vasopressor pada pasien syok sepsis di masa pemulihan merupakan studi retrospektif. Beberapa penelitian retrospektif yang dilakukan terkait urutan penghentian vasopressor didapatkan bahwa penghentian vasopressin sebelum norepinefrin pada pasien syok sepsis dapat meningkatkan angka kejadian hipotensi yang bermakna.<sup>14-20</sup> Bauer dkk, mendapatkan bahwa penghentian vasopressin sebelum norepinefrin akan meningkatkan kejadian hipotensi 5.9 kali lebih tinggi dibandingkan jika norepinefrin dihentikan terlebih dahulu. Hipotensi terjadi dalam 1.7 jam setelah dihentikan vasopressin sedangkan kejadian hipotensi pada grup norepinefrin terjadi setelah lebih dari 7 jam setelah penghentian.<sup>16</sup> Hasil serupa juga diperoleh oleh Mussalam dkk dimana kejadian hipotensi terjadi dalam 1.5 jam pada kelompok vasopressin yang dihentikan duluan, sedangkan pada kelompok norepinefrin kejadian hipotensi terjadi setelah lebih dari 4 jam.<sup>18</sup> Pada penelitian retrospektif lain yang membandingkan urutan dua vasopressor ini mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kejadian hipotensi pada grup vasopressin dihentikan duluan ataupun norepinefrin dihentikan duluan.<sup>21,22</sup> Namun pada sebuah studi uji acak prospektif oleh Jeon, dkk didapatkan bahwa angka kejadian hipotensi lebih tinggi terjadi secara bermakna jika norepinefrin dihentikan terlebih dahulu.<sup>23</sup> Hal yang bertolak belakang ini kemungkinan karena dosis norepinefrin saat vasopressin dihentikan pada penelitian prospektif ini adalah 17.9 mcg/menit, lebih tinggi dua kali lipat (8 mcg/menit) dibandingkan dosis norepinefrin ketika vasopressin dihentikan pada penelitian – penelitian retrospektif sebelumnya.<sup>17</sup>

Kejadian hipotensi merupakan faktor risiko utama kematian pada pasien dengan sepsis. Hipotensi dapat dipicu oleh berbagai penyebab. Salah satunya adalah penurunan volume intravaskular sekunder akibat kebocoran kapiler, yang diobati dengan terapi volume. Namun demikian, pada pasien syok septik dengan kejadian mortalitas sebesar 40%, menunjukkan adanya kejadian hipotensi persisten meskipun terapi volume yang adekuat. Ini menunjukkan bahwa hipotensi memiliki akar penyebab lain yang mungkin berisiko tinggi dan sulit dikelola.<sup>24</sup>

Pasien dengan sepsis mengalami penurunan kadar vasopresin plasma dan penurunan regulasi reseptor vasokonstriksi (reseptor angiotensin, reseptor adrenergik, dan reseptor vasopresin). Akibatnya, pengobatan dengan vasokonstriktor setelah resusitasi volume tidak mengurangi angka kematian atau mengakibatkan perbedaan disfungsi organ.<sup>24</sup> Kadar katekolamin plasma akan meningkat baik pada kondisi sepsis hiperdinamik ataupun hipodinamik.<sup>25</sup> Namun reseptor adrenergik  $\alpha_1$  mengalami perubahan dimana pada fase awal sepsis terjadi peningkatan jumlah reseptor  $\alpha_1$  adrenergik dan akan menurun jumlahnya pada fase sepsis yang lebih berat.<sup>26</sup> Sama halnya dengan reseptor adrenergik  $\alpha_1$ , kadar vasopressin juga mengalami peningkatan pada fase awal dari sepsis dan akan berkurang kadarnya pada fase sepsis yang lebih lanjut.<sup>27</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Jeon, dkk didapatkan bahwa kadar Copeptin yang merupakan pecahan dari provasopressin yang bersifat stabil, secara bermakna lebih rendah pada pasien – pasien yang mengalami hipotensi setelah penghentian vasopressin dibandingkan yang tidak mengalami hipotensi.<sup>23</sup> Rendahnya kadar copeptin pada pasien pemulihan dapat disebabkan oleh defisiensi vasopressin relatif yang terjadi

lebih lama dari yang diperkirakan.<sup>17</sup> Pemberian vasopressin infus 0.01 iu/menit mampu meningkatkan kadar vasopressin hingga 30 pg/ml.<sup>27</sup> Namun demikian, respon terhadap vasopressin eksogen menurun akibat gangguan regulasi pada reseptor vasopressin  $V_{1A}$ .<sup>28</sup>

Berdasarkan uraian di atas, mengenai regulasi reseptor vasokonstriksi serta tidak adanya dasar yang jelas mengenai urutan penghentian vasopressor pada fase pemulihan pasien syok sepsis, maka peneliti bermaksud mengetahui kadar reseptor vasokonstriktor khususnya reseptor adrenergic  $\alpha_1$  dan reseptor vasopressin  $V_{1A}$ , kadar norepinefrin, dan kadar copeptin pada pasien syok sepsis sebelum terpasang dan setelah lepas dari vasopressor.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana kadar reseptor adrenergic  $\alpha_1$ , reseptor vasopressin  $V_{1A}$ , norepinefrin, dan copeptin pasien syok sepsis sebelum terpasang dan setelah lepas vasopressor.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui kadar reseptor adrenergic  $\alpha_1$ , reseptor vasopressin  $V_{1A}$ , norepinefrin, dan copeptin pasien syok sepsis sebelum terpasang dan setelah lepas vasopressor.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menilai perbandingan kadar reseptor adrenergic  $\alpha_1$ , reseptor vasopressin  $V_{1A}$ , norepinefrin, dan copeptin sebelum terpasang dan setelah lepas dari

vasopressor antara pasien syok sepsis yang dapat disapih dengan pasien yang syok kembali setelah lepas dari vasopressor.

2. Menilai perbandingan kadar reseptor adrenergic  $\alpha_1$ , reseptor vasopressin  $V_{1A}$ , norepinefrin, dan copeptin sebelum terpasang vasopressor antara pasien syok sepsis yang hidup dan yang meninggal

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Memberikan informasi mengenai kadar reseptor vasokonstriksi, norepinefrin, dan copeptin pada pasien syok sepsis baik pada fase awal maupun pada fase pemulihan sehingga dapat menjadi dasar untuk mengetahui reseptor vasokonstriksi, norepinefrin, dan copeptin yang mengalami perbaikan terlebih dahulu.

##### **1.4.2. Manfaat Aplikasi**

Memberikan informasi mengenai perubahan kadar reseptor vasokonstriksi, norepinefrin, dan copeptin pada pasien syok sepsis fase pemulihan sehingga dapat dijadikan pertimbangan dalam urutan penghentian vasopressor pada pasien syok sepsis fase pemulihan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sepsis**

Syok sepsis merupakan bentuk syok sirkulasi akut yang terjadi pada infeksi berat. Peningkatan angka kejadian syok sepsis terkait dengan kemajuan di bidang medis yang memungkinkan individu mampu bertahan hidup lebih lama, sehingga di ICU terjadi peningkatan jumlah pasien yang lebih tua dan lemah, atau juga pasien yang disertai gangguan imun. Dalam satu masa perawatan, 15% pasien ICU mengalami syok sepsis dengan tingkat kematian mencapai 40%–50%.<sup>1</sup>

Bakteri merupakan penyebab paling sering dari syok sepsis, tetapi bisa juga disebabkan oleh jamur, infeksi parasit, atau virus, dimana setengahnya merupakan infeksi nosokomial. Sumber infeksi yang paling banyak adalah paru-paru (40%), diikuti abdomen (20%), kateter vaskuler dan bakteremia primer (15%), dan saluran kemih (10%).<sup>1</sup>

Seperti yang telah diketahui bahwa sepsis dapat berkembang menjadi syok sepsis, namun pada kenyataannya, perkembangan ini tidak selalu konstan dimana sulit untuk memprediksi kapan dan pasien yang mana yang akan berkembang menjadi syok sepsis. Bahkan syok sepsis dapat berkembang secara tiba-tiba tanpa adanya bukti tanda sepsis pada jam sebelumnya. Syok sepsis ditandai dengan adanya hipotensi persisten sehingga membutuhkan tambahan vasopressor, meskipun resusitasi cairan telah memadai, disertai gangguan perfusi yang dimanifestasikan berupa oliguria, penurunan perfusi perifer, dan perubahan status

mental. Syok sepsis biasanya dikaitkan dengan hiperlaktatemia (laktat darah konsentrasi lebih besar dari 2 mEq/L).<sup>1</sup>

Karakteristik syok sepsis adalah pola hiperkinetik yang ditandai dengan curah jantung yang tinggi. Reaksi inflamasi menyebabkan terjadinya vasodilatasi yang mengakibatkan penurunan tekanan darah. Hipovolemia yang terjadi dapat disebabkan oleh kehilangan cairan (misalnya diare, muntah, atau berkeringat). Perubahan permeabilitas kapiler juga berkontribusi terhadap terjadinya hipotensi, dan berkurangnya kontraktilitas miokard dapat memperburuk status hemodinamik.<sup>1</sup>

**Tabel 2.1 Skor SOFA**

**Skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)**

	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 dengan bantuan respirasi	≤ 100 dengan bantuan respirasi
Trombosit (x 10 <sup>3</sup> )	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Bilirubin (mg/dL)	< 1.2	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	> 12
Hipotensi	Tidak ada	MAP < 70	Dopamin ≤ 5 atau dobutamine	Dopamin ≥ 5 atau Epinefrin ≤ 0.1 atau Norepinefrin ≤ 0.1	Dopamin ≥ 15 atau Epinefrin > 0.1 atau Norepinefrin > 0.1
GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Kreatinin (mg/dL)	< 1.2	1.2 – 1.9	2 – 3.4	3.5 – 4.9	> 5

## 2.2 Vasodilatasi pada Syok Sepsis

Patogenesis syok vasodilatasi bersifat multifaktorial. Peningkatan NO, akibat aktivasi *inducible NO synthase (iNOS)*, merupakan kontribusi utama terjadinya vasodilatasi, keduanya bekerja secara langsung ataupun melalui siklik guanosin monofosfat untuk menurunkan kadar kalsium intraseluler, menurunkan fosforilasi *myosin light chain*, dan mengaktifkan saluran kalsium-sensitif ( $K_{Ca}$ ) dan saluran adenosin trifosfat ( $K_{ATP}$ ) sensitif  $K^+$ . Dalam keadaan fisiologis, saluran  $K_{ATP}$  memiliki tingkat aktivitas yang rendah dan memainkan peran kecil dalam mengontrol tekanan darah. Pada syok vasodilatasi, saluran ini terbuka secara terus-menerus yang mengakibatkan hiperpolarisasi otot polos pembuluh darah dan penurunan influx  $Ca^{2+}$  melalui *calcium channel*. Hal ini berkontribusi baik pada hipotensi maupun hiporesponsif terhadap katekolamin. Selain dari efek peningkatan NO, aktivitas  $K_{ATP}$  persisten dapat mengakibatkan hipoksia jaringan, asidosis, pengurangan ATP, adenosin, dan kadar faktor natriuretik atrium. Faktor lain adalah desensitisasi adrenoseptor dan penurunan regulasi karena kadar katekolamin yang tinggi.

Tonus vaskular tergantung pada influx  $Ca^{2+}$ , yang diatur oleh mekanisme intrinsik dan ekstrinsik. Regulator intrinsik meliputi sekresi endotel (nitric oxide, prostasiklin, endotelin), metabolit vasoaktif (asidosis, hipoksia, hydrogen peroksida), *autacoids* (serotonin, prostaglandin, tromboksan A<sub>2</sub>). Sedangkan regulasi ekstrinsik sebagian besar dimediasi oleh kontrol saraf simpatis dan hormon vasoaktif, yang meliputi adrenalin, angiotensin II dan vasopresin.

### **2.2.1 Resistensi katekolamin**

Vasoplegia dapat terjadi akibat perubahan dalam efektivitas katekolamin dalam mencetuskan kontraksi sel otot polos vaskuler. Pada penelitian hewan coba didapatkan bahwa pada tahap lanjutan dari sepsis, ekspresi reseptor  $\alpha_1$  adrenergik menurun mengakibatkan resistensi perifer terhadap norepinefrin<sup>3</sup>. Pada sebuah studi pada manusia, diketahui bahwa ekspresi reseptor perifer terkait dengan tingkat keparahan penyakit, dimana terjadi peningkatan ekspresi pada penyakit ringan, sedangkan pada sepsis berat didapatkan penurunan ekspresi reseptor.<sup>26</sup>

### **2.2.2 Defisiensi Vasopressin Relatif**

Vasopressin adalah hormon peptida endogen diproduksi di hipotalamus dan disimpan serta dilepaskan oleh kelenjar hipofise posterior. Mekanisme vasokonstriksi dipengaruhi oleh banyak factor diantaranya pengikatan reseptor  $V_1$  pada otot polos pembuluh darah. Studi menunjukkan bahwa konsentrasi vasopressin meningkat pada syok septik awal tetapi menurun ke kisaran normal pada 24 dan 48 jam setelah mulai terjadinya syok. Temuan ini disebut defisiensi vasopressin relatif.<sup>8</sup>

## **2.3 Vasopressor Norepinefrin dan Vasopressin**

### **2.3.1 Norepinefrin**

Jika pemberian cairan saja tidak dapat mengembalikan tekanan perfusi yang adekuat maka dapat diberikan tambahan zat vasoaktif. Golongan katekolamin lebih sering digunakan oleh karena efektifitas serta waktu paruhnya yang pendek. Norepinefrin merupakan vasopressor lini pertama pada pasien dengan syok sepsis

dikarenakan efek aritmia dan tingkat kematian yang lebih rendah dibandingkan vasopressor golongan lain.<sup>1</sup>

Pada dosis rendah (kurang dari 2 mcg/menit), efek  $\beta_1$  tampak lebih jelas dan meningkatkan curah jantung. Namun, dalam dosis yang lebih tinggi dari 3 mcg/menit, efek  $\alpha_1$  lebih mendominasi. Peningkatan aktivasi reseptor adrenergik  $\alpha_1$  akan menghasilkan vasokonstriksi dan peningkatan resistensi vaskular sistemik yang tergantung pada dosis. Konsentrasi plasma yang stabil dapat dicapai dalam 5 menit setelah pemberian. Waktu paruh norepinefrin adalah sekitar 2,4 menit dengan volume distribusi yang tampak adalah 8,8 L. Pengikatan protein plasma terhadap norepinefrin kira-kira 25%.

Norepinefrin adalah agonis reseptor adrenergik  $\alpha_1$  dan  $\beta_1$ , yang mengakibatkan vasokonstriksi dan peningkatan MAP dengan efek minimal pada detak jantung dibandingkan dengan dopamine. Meskipun aktivitas  $\beta_1$  pada dopamin berguna pada pasien dengan disfungsi miokard, namun risiko aritmia yang tinggi membatasi penggunaannya. Dibandingkan dengan epinefrin, norepinefrin tidak memberikan efek aritmia dan gangguan sirkulasi splanchnik yang bermakna, dengan angka mortalitas dan hari bebas vasopressor yang tidak berbeda.<sup>8</sup>

Norepinefrin menunjukkan respon bervariasi yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya terapi/pengobatan yang sudah ada sebelumnya, genetik, patofisiologi syok sepsis, dan/atau reseptor.<sup>32</sup>

Kadar norepinefrin di plasma manusia pada posisi *supine* adalah 70 – 750 pg/mL.<sup>33</sup> Norepinefrin adalah simpatomimetik amina yang berasal dari tirosin. Secara struktural identik dengan epinefrin dan yang membedakan adalah tidak

adanya gugus metil pada atom nitrogen. Perbedaan inilah yang menjadikannya agonis pada reseptor  $\alpha_1$  dan  $\beta_1$ , namun memiliki sedikit atau bahkan tidak ada aktivitas adrenergik  $\alpha_2$  dan  $\beta_2$ . Norepinefrin dimetabolisme oleh enzim *catechol-O-methyltransferase* (COMT) dan MAO di hati dan jaringan lain. Metabolit utamanya bersifat tidak aktif yaitu normetanephrine dan asam vanillylmandelic.

Efek samping norepinefrin yang paling umum berhubungan langsung dengan aktivasi reseptor  $\alpha_1$ . Vasokonstriksi yang berlebihan dapat menyebabkan penurunan perfusi organ. Peningkatan sekunder resistensi vaskular pulmonal dapat memberikan dampak negatif pada pasien dengan hipertensi pulmonal. Penurunan aliran darah hepatic akibat vasokonstriksi dapat menyebabkan peningkatan kadar obat yang dimetabolime di hepar. Selain itu vasokonstriksi sekunder akibat stimulasi reseptor adrenergik  $\alpha_1$  dapat menyebabkan refleksi bradikardia melalui refleksi baroreseptor, yang umumnya tidak dikompensasi oleh aktivitas  $\beta_1$ , akibatnya curah jantung menurun atau sama, meskipun bersifat  $\beta_1$  agonis. Peningkatan resistensi vaskular sistemik meningkatkan kerja jantung dengan meningkatkan afterload, sehingga meningkatkan kebutuhan oksigen miokard.<sup>34</sup>

### **2.3.2 Vasopressin**

Penggunaan norepinefrin dosis tinggi akan membuat jenuh reseptor adrenergik  $\alpha_1$ , sehingga penambahan obat lain yang memiliki target reseptor yang sama akan memberikan manfaat yang terbatas, sehingga penambahan vasopressin dapat lebih memadai dalam kondisi tersebut. Pasien syok sepsis biasanya memiliki defisiensi relatif kadar vasopresin sehingga suplementasi vasopressin dapat dibenarkan. Risiko utama diantaranya vasokonstriksi yang berlebihan, dengan berkurangnya

darah mengalir ke sirkulasi splanknik dan koroner. Oleh karena itu vasopressin tidak boleh diberikan ketika curah jantung rendah. Vasopresin juga memberikan perlindungan endotel sehingga pemberian di awal dapat mengurangi terjadinya edema.<sup>1</sup>

Penggunaan vasopresin bukannya tanpa efek samping. Iskemik miokard dapat terjadi, tetapi efek ini dibatasi dengan menghindari pemberian dosis tinggi. Pada dosis yang lebih rendah, respon minimal terjadi pada pasien yang memiliki volume intravaskular yang cukup.

Vasopressin dibuat sebagai peptida sintesis, argipressin yang dimetabolisme dengan cara yang mirip dengan vasopresin endogen dan memiliki waktu paruh 24 menit. Tidak seperti kebanyakan vasopressor, untuk mencapai target terapi pemberian vasopressin tidak dititrasi, namun diberikan dengan dosis tetap. Dosis yang lebih tinggi berhubungan dengan iskemik jantung, jari, splanknik. Pemberian vasopressin menurunkan dosis obat golongan katekolamin sehingga penggunaan awal vasopressin sebagai kombinasi dengan norepinefrin dapat membantu mengurangi beban adrenergik dan angka mortalitas.<sup>8</sup> Ambang batas dosis norepinefrin sebagai acuan untuk menambahkan vasopressin bervariasi antar studi dan masih belum jelas.<sup>8</sup>

Pemberian vasopressin eksogen pada orang sehat tidak mengakibatkan peningkatan tekanan darah, selain itu hipertensi bukan suatu gejala khas pada pasien dengan SIADH. Landry dkk mendapatkan adanya peningkatan sensitifitas terhadap tekanan darah pada pemberian vasopressin dosis minimal. Efek peningkatan tekanan darah ini terjadi dalam beberapa menit setelah pemberian

vasopressin.<sup>30</sup> Pendapat konsensus saat ini adalah pemberian infus vasopressin kontinyu dengan dosis rendah (0,01–0,04 unit/min) lebih sering digunakan dibandingkan dengan dosis tinggi dan hal ini juga memberikan efek yang baik terhadap aliran ginjal dan output urin.<sup>39</sup>

### 2.3.2.1 Vasopressin Endongen

Vasopresin adalah hormon peptida (Berat molekul = 1080) yang terdiri dari 9 asam amino dalam struktur cincin. Hormon ini disintesis di hipotalamus dan disimpan di neurohipofisis. Pra-protein prohormon mengandung vasopressin, neurophysin, dan kopeptin yang dirilis bersamaan di dalam darah dalam jumlah yang sama.<sup>36</sup> Vasopresin bekerja secara spesifik melalui reseptor  $V_1$  di permukaan sel otot polos vaskular untuk meningkatkan kalsium intraseluler melalui reseptor *G protein-coupled* dan fosfolipase C, yang mendorong terjadinya kontraksi. Pada syok sepsis, terjadi peningkatan konsentrasi plasma vasopressin tahap awal; namun, setelah 24 jam kadar vasopressin turun menjadi sub-normal, yang mungkin menjadi mekanisme hilangnya tonus vaskular.<sup>30</sup> Hal ini mungkin berhubungan dengan adanya pengurangan jumlah reseptor perifer dari vasopressin.<sup>31</sup>

Sebagian besar faktor (fisik atau bahan kimia) menyebabkan stimulasi langsung pelepasan vasopresin. Hipoksemia dan asidosis merangsang kemoreseptor badan karotis menyebabkan pelepasan vasopresin. Stimulasi katekolamin pada reseptor adrenergik memiliki berbagai efek pada pelepasan vasopresin. Pada konsentrasi rendah, katekolamin aktif reseptor  $\alpha_1$  yang menginduksi pelepasan vasopressin, sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi, aksi mereka pada reseptor  $\alpha_2$  dan  $\beta$  menghambat pelepasan vasopressin.<sup>35</sup>

Vasopressin disintesis sebagai pro-hormon di dalam sel neuron badan paraventrikular dan nucleus supraoptikhipotalamus posterior. Proses sintesis, transportasi, dan penyimpanan membutuhkan waktu 1–2 jam. Konsentrasi plasma normal adalah  $< 4 \text{ pg ml}^{-1}$  dengan waktu paruh 10-35 menit. Metabolisme terjadi di hepar dan ginjal oleh vasopresinase. Vasopresin bekerja pada reseptor  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ , dan reseptor tipe oksitosin (OTR).

Kadar vasopressin pada pasien syok sepsis jauh lebih rendah dibandingkan dengan kadar vasopressin yang diperiksa pada pasien syok kardiogenik dengan status hemodinamik yang sama, serta pemberian vasopressin eksogen tidak terlalu memberikan efek vasokonstriksi yang bermakna pada pasien syok kardiogenik. Pada pasien syok sepsis yang mendapatkan vasopressin eksogen, 79% terjadi peningkatan resistensi vaskuler sistemik.<sup>30</sup>

Rangsangan yang paling kuat untuk pelepasan vasopresin adalah peningkatan osmolalitas plasma. Osmolalitas dikontrol dalam kisaran  $275\text{--}290 \text{ mOsm kg}^{-1}$ . Penurunan total air tubuh sebesar 2% mengakibatkan peningkatan konsentrasi vasopressin plasma. Ini bekerja pada reseptor  $V_2$  meningkatkan permeabilitas saluran pengumpul terhadap air. Sebaliknya, peningkatan 2% total air tubuh akan menghasilkan penekanan maksimal pelepasan vasopresin dan pengenceran maksimal urin  $100 \text{ mOsm kg}^{-1}$ . Walaupun perubahan volume plasma dan tekanan darah kurang sensitif sebagai pencetus pelepasan vasopressin, namun memiliki potensi dalam memberikan respon yang lebih besar dibandingkan perubahan osmolalitas plasma. Diperlukan pengurangan MAP 20–30% atau 8 – 10% volume plasma untuk menginduksi respon tersebut.

Kadar vasopressin di plasma berada dalam kisaran yang sangat rendah (0 sampai 3 pg/ml  $\approx 3 \times 10^{-12}$ M). Bahkan tes terbaik pun tidak dapat mendeteksi vasopresin dalam kisaran ambang batas bawah fisiologis (ambang batas terendah dari sebagian besar tes imun adalah 0,5 pg/ml). Walaupun konsentrasi vasopressin dalam urin lebih tinggi dari darah, namun nilai ini tidak dapat mencerminkan konsentrasinya di dalam darah karena sangat dipengaruhi oleh ekskresi osmolar.<sup>36</sup> Sepsis menyebabkan penurunan regulasi reseptor  $V_{1A}$  dan efek ini kemungkinan dimediasi oleh sitokin proinflamasi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bucher, dkk diketahui bahwa downregulasi reseptor  $V_{1A}$  mengakibatkan penurunan respon tekanan darah terhadap vasopresin sehingga mengakibatkan kegagalan sirkulasi pada syok septik.<sup>28</sup>

Peran Vasopresin dalam mempertahankan tekanan arteri telah diteliti pada syok septik. Landry dan rekan adalah orang pertama yang menunjukkan kadar vasopressin yang rendah pada syok septik. Pada 19 pasien dengan syok sepsis yang mendapatkan vasopressor katekolamin, didapatkan kadar vasopresin adalah 3,1 pg/ml dengan tekanan arteri sistolik (SAP) 92 mm Hg dan curah jantung 8 liter/menit. Sedangkan pasien syok kardiogenik yang juga memperoleh vasopressor katekolamin, didapatkan kadar vasopresin yang tinggi yaitu 22,7 pg/ml. Pada pasien syok sepsis, pemberian vasopressin pada dosis 0.04 IU/menit dapat meningkatkan tekanan darah sistolik 94 – 146 mmHg dan akan menurun jika vasopressin dihentikan. Pemberian vasopressin pada dosis 0.01 IU/menit dapat meningkatkan kadar vasopressin ke kisaran normal.<sup>30</sup>

Pada awal syok sepsis, kadar vasopressin akan meningkat namun akan menurun setelah 6 jam kemudian. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh berkurangnya kadar dalam tempat penyimpanan dan disfungsi sistem saraf otonom. Dosis besar norepinefrin dapat menghambat pelepasan vasopresin. Selain itu NO dan mediator inflamasi, juga dapat berdampak pada hipofisis untuk mencegah terjadinya pelepasan. Banyak studi kasus dan uji coba kecil menunjukkan vasopressin meningkatkan tekanan arteri pada syok septik.

Temuan bahwa pasien syok sepsis refraktori yang sangat sensitif terhadap efek pressor dari vasopressin eksogen menyebabkan banyak penelitian terhadap profil endogennya. Pada syok sepsis akut, peningkatan dini (kira-kira sepuluh kali lipat) vasopressin dalam plasma terjadi baik pada pasien maupun hewan coba. Pada syok sepsis berkepanjangan ( $\geq 24$  jam) kadarnya turun kembali ke nilai dasar.

Pada sepsis, terjadi peningkatan sensitivitas terhadap vasopresin. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh peningkatan kepadatan reseptor karena kadar vasopresin endogen berkurang dan perubahan ekspresi reseptor ekspresi pada *vascular bed* yang berbeda dengan kemungkinan terjadi perubahan transduksi sinyal.

Vasopresin dan norepinefrin diyakini bekerja secara sinergis ketika diberikan bersamaan. Vasopresin meningkatkan kalsium intraseluler, menjaga tonus pembuluh darah saat sensitivitas reseptor norepinefrin berkurang. Pada syok, terjadi aktivasi berlebihan saluran ATP peka kalium yang meningkatkan konduktansi kalium sehingga terjadi penutupan *calcium channel* bertegangan dan pengurangan tonus pembuluh darah. Vasopresin memblokir saluran ATP yang peka terhadap

kalium ini dan memulihkan tonus pembuluh darah. Tindakan tambahan pada sistem hormon lainnya seperti kortisol dan endotelin juga dapat berperan dalam pemeliharaan tekanan arteri.

## **2.4 Reseptor Vasokonstriktor**

### **2.4.1 Reseptor $\alpha_1$ Adrenergik**

Ada tiga reseptor utama adrenergik yaitu,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , dan  $\beta$ . Masing-masing kelompok ini terdiri dari tiga sub tipe, masing-masing dikode oleh gen yang terpisah. Semua reseptor adrenergik merupakan protein polipeptida tunggal serta merupakan reseptor *G-protein coupled*. Alur sinyal intraseluler dari reseptor  $\alpha_1$  adrenergik umumnya dimediasi oleh peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  intra seluler. Selain itu dapat juga dimediasi melalui kondisi pada sel tertentu seperti konsentrasi ligan. Jalur lain diantaranya termasuk aktivasi saluran  $\text{K}^+$ , aktivasi atau penghambatan saluran  $\text{Ca}^{2+}$ , aktivasi fosfolipase A2 untuk sintesis prostaglandin, dan aktivasi mitogen protein kinase (MAPK).<sup>33</sup>

Wu, dkk mendapatkan bahwa selama fase hiperkardiodinamik, reseptor  $\alpha_1$  adrenergik di jantung tikus akan dieksternalisasi dari vesikel ke sarcolemma. Sedangkan pada fase hipokardiodinamik reseptor ini akan diinternalisasi dari permukaan membran ke kompartemen intraseluler.<sup>29</sup>

Sebagian besar reseptor  $\alpha$ -adrenergik mengalami desensitisasi melalui fosforilasi terminal karboksi dan penghapusan reseptor dari membran. Proses ini melibatkan fosforilasi yang dimediasi oleh *G-protein coupled receptor kinase* sehingga embuatnya mampu mengikat  $\beta$ -arrestin diikuti oleh endositosis. Proses ini

adalah salah satu dari beberapa cara di mana penanda dimana sinyal yang diinisiasi oleh epinefrin telah diputus di sel target.<sup>33</sup>

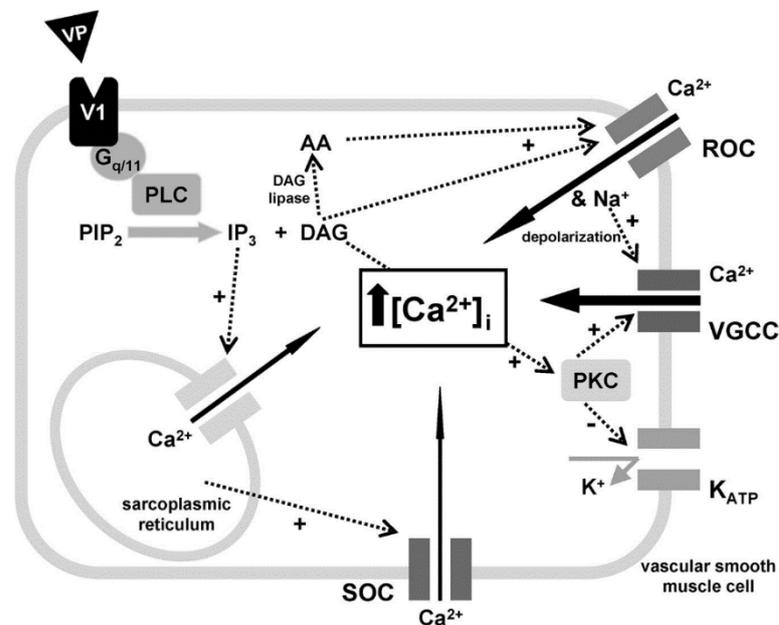
Pada penelitian yang dilakukan oleh Hwang, dkk diketahui bahwa terjadi perubahan jumlah reseptor  $\alpha 1$  adrenergik pada pasien sepsis dimana pada sepsis ringan terjadi peningkatan jumlah reseptor  $\alpha 1$  adrenergik, sedangkan terjadi penurunan jumlah reseptor pada sepsis berat.<sup>26</sup> Beberapa penelitian pada hewan coba ditemukan bahwa terjadi peningkatan reseptor  $\alpha 1$  adrenergik pada membran sarkolema jantung dalam berbagai kondisi patologis. Peningkatan densitas reseptor berhubungan dengan berkurangnya kandungan katekolamin jaringan atau menurunnya stimulasi reseptor adrenergik. Sedangkan sebaliknya, penurunan densitas reseptor  $\alpha 1$  adrenergik pada membran permukaan sel telah ditemukan sebagai akibat paparan sel target terhadap agonis  $\alpha 1$  adrenergik dan proses ini dikaitkan dengan fosforilasi protein reseptor.<sup>26</sup>

#### 2.4.2 Reseptor V<sub>1A</sub>

**Tabel 2.2 Distribusi dan Aktivitas Reseptor AVP<sup>33</sup>**

Subtipe Reseptor	Jaringan	Aktivitas Fisiologis
V1a	Otot Polos Vaskuler	Vasokonstriksi
	Liver	↑ Pemecahan Glikogen
	Trombosit	↑ Adhesi
	Otak	Adaptasi stress, memori, dll
V1b	Pituitari Anterior	↑ Pelepasan ACTH
V2	Ginjal; nefron distal, membrane basolateral	↑ Aquaporin → ↑ Resorpsi air

Terdapat tiga reseptor AVP, yakni  $V_{1A}$ ,  $V_{1B}$ , dan  $V_2$ , yang masing-masing dikodekan oleh gen yang terpisah serta distribusi jaringan, jalur transduksi sinyal, dan konsekuensi biologis yang berbeda.  $V_{1A}$  didistribusikan secara luas dan memiliki berbagai fungsi di pembuluh darah. Lokasi dari dua reseptor vasopresin lainnya lebih terbatas.  $V_2$  terletak di ginjal dan bertanggung jawab atas efek fisiologis dari reabsorpsi air, oleh karena itu sering juga disebut sebagai hormon antidiuretik. Reseptor  $V_{1B}$ , terletak di hipofise anterior, berefek pada sekresi ACTH, tetapi telah ditemukan di luar hipofisis di mana fungsinya belum dijelaskan.<sup>33</sup> Reseptor  $V_{1A}$  akan difosforilasi sementara dengan adanya paparan zat agonis secara terus menerus. Sebagai respon terhadap AVP, reseptor  $V_{1A}$  dengan cepat terfosforilasi dan terdefosforilasi, dengan waktu paruh sekitar 6 menit.<sup>38</sup>



**Gambar 2.1** Skema Peningkatan  $Ca^{2+}$  intraseluler setelah pengikatan vasopresin ke reseptor  $V_1$  di otot polos vaskuler

Reseptor V<sub>1</sub> ditemukan terutama pada otot polos pembuluh darah di sistemik, splanknik, ginjal, dan sirkulasi coroner. Mereka digabungkan melalui Gq/11 menjadi fosfolipase C (PLC), dan aktivasi menghasilkan vasokonstriksi melalui peningkatan kalsium intraseluler (Ca<sup>2+</sup>). Pengosongan dari retikulum sarkoplasma meningkatkan Ca<sup>2+</sup> sitoplasma sementara, sedangkan peningkatan yang berkelanjutan dihasilkan oleh masuknya Ca<sup>2+</sup> ekstraseluler. *Calcium channel* diaktifkan oleh depolarisasi membran sel secara tidak langsung atau secara langsung oleh protein kinase C (PKC). Pembukaan saluran reseptor bergantung pada protein G melalui PLC serta aliran diasilgliserol dan asam arakidonat. Saluran reseptor mengakibatkan masuknya kation nonselektif, depolarisasi membran, dan masuknya Ca<sup>2+</sup> secara bermakna, yang berkontribusi langsung kontraksi. Selain efeknya pada influks kalsium, stimulasi reseptor V<sub>1</sub> dapat menyadarkan aparatus kontraktile terhadap efek kalsium melalui penghambatan *myosin light chain phosphatase* oleh PKC.

Reseptor V<sub>1</sub> ditemukan pada otot halus pembuluh darah sistemik, splanknik, ginjal, dan sirkulasi coroner.<sup>35</sup> Selain itu juga terletak di miometrium dan trombosit. Reseptor *G-coupled protein* ini mengaktifkan fosfolipase C melalui Gq G-protein, yang diikuti peningkatan kalsium intraseluler. Hal ini kemudian menginduksi vasokonstriksi, yang besarnya tergantung pada *vascular bed*. Reseptor V<sub>1</sub> dan V<sub>2</sub> terletak di endotelium vaskular juga mungkin memiliki peran meningkatkan produksi NO.<sup>35</sup>

Aktivasi reseptor  $V_{1a}$  oleh AVP mengakibatkan terjadinya fosforilasi reseptor oleh GRK dan PKC. Dengan terpaparnya oleh ligan secara terus menerus, fosforilasi akan terjadi dengan cepat dan bersifat reversibel.<sup>38</sup>

Reseptor  $V_1$  juga ditemukan pada trombosit, sel ductus kolektivus ginjal, dan batang otak. Yang terakhir memediasi modulasi vasopressinergik dari system saraf otonom dan bertanggung jawab pada baroreflex, yang menghalangi efek pressor pada otot polos pembuluh darah jika vasopressin diberikan pada orang sehat.<sup>30</sup>

Syok sepsis merupakan sindrom respon inflamasi sistemik terhadap infeksi yang disertai disfungsi organ dan hipotensi yang tidak responsif terhadap resusitasi cairan. Syok pada umumnya memicu aktivasi system simpatis dan renin-angiotensin yang pada akhirnya mengakibatkan vasokonstriksi perifer. Pada syok sepsis, terjadi penurunan kemampuan kontraksi pada otot polos pembuluh darah, dan hipotensi yang terjadi seringkali refrakter terhadap pemberian vasopressor katekolamin.

Pada hewan coba endotoksik, blokade reseptor  $V_1$  akan memperberat hipotensi, sedangkan kelangsungan hidup pada hewan coba dengan defisiensi vasopressin akan menurun. Kadar hormon yang rendah bisa jadi disebabkan oleh kurangnya hormon di neurohipofise atau adanya hambatan dalam sintesis dan pelepasan hormone. Tingkat NO yang lebih tinggi juga berhubungan langsung dengan gangguan pelepasan hormon vasopressin. Reseptor  $V_1$ . Berbeda dengan kadar norepinefrin yang tinggi dan perubahan reseptor adrenergic  $\alpha_1$  yang diakibatkannya, konsentrasi vasopresin dalam sirkulasi yang relatif rendah pada syok septik yang berkepanjangan akan membuat banyak reseptor  $V_1$  yang tersedia

untuk dapat ditempati oleh hormon eksogen dan menurunkan desensitisasi oleh stimulus endogen. Sepsis juga dapat menyebabkan perubahan spesifik pada populasi reseptor. Endotoksin dapat mengubah fungsi reseptor secara langsung atau tidak langsung melalui sitokin, NO, dan PKC. Pada penelitian terhadap hewan coba yang terpapar LPS selama 24 jam tidak didapatkan adanya perubahan dalam jumlah atau afinitas reseptor V1, namun setelah paparan dalam periode lama didapatkan penurunan reseptor V1.

## **2.5 Penyapihan Vasopressor**

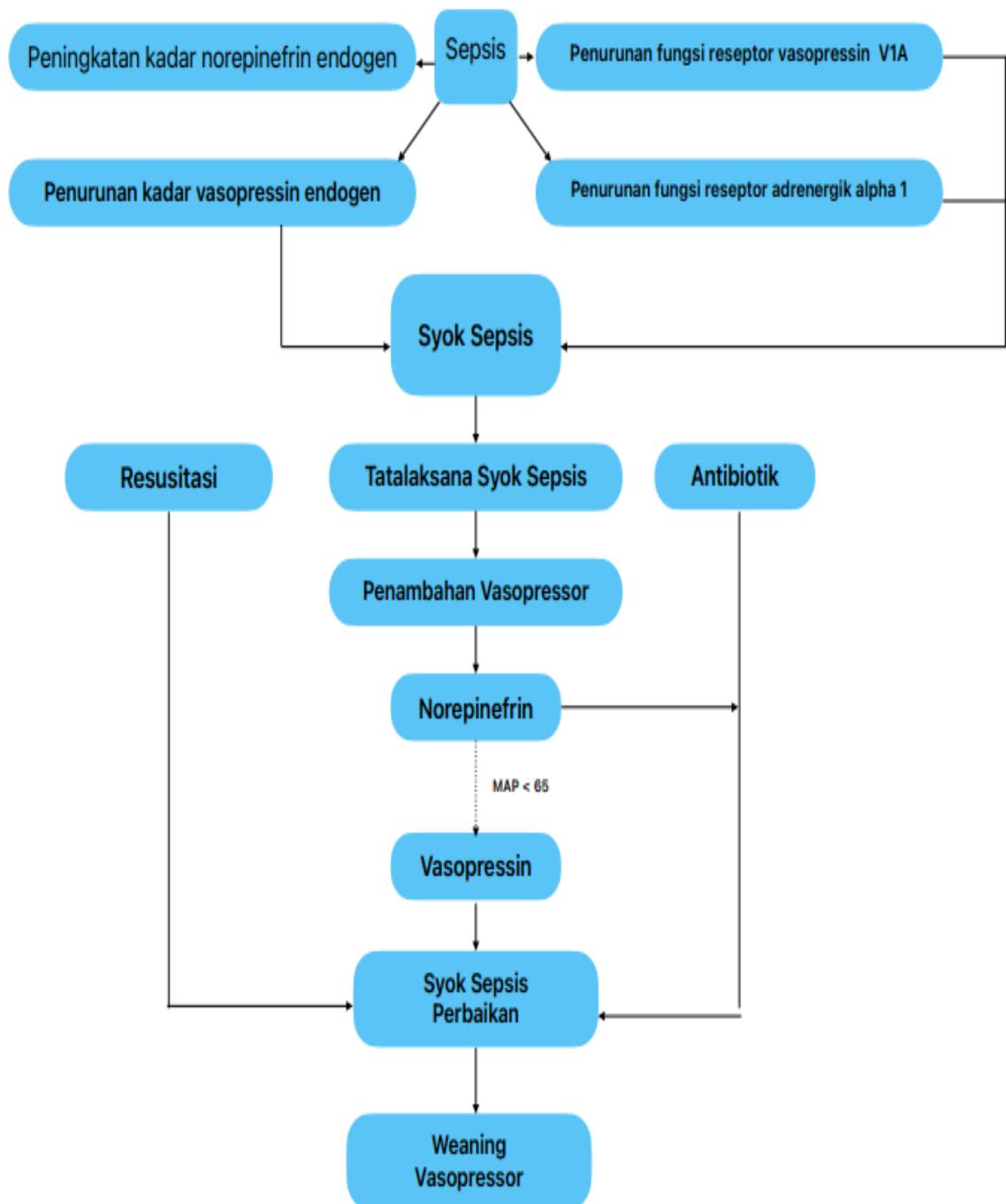
Beberapa studi melaporkan kesulitan menghentikan terapi vasopressin. Karena vasopresin sering digunakan untuk menggantikan defisiensi fisiologis pada pasien syok septik, maka masuk akal jika kebutuhan akan vasopresin akan berkurang seiring dengan pemulihan sepsis. Apakah vasopresin harus dihentikan sebelum atau setelah vasopresor katekolamin saat ini tidak jelas.<sup>10</sup>

Pedoman Surviving Sepsis Campaign menyarankan penggunaan norepinefrin sebagai vasopressor lini pertama pada tatalaksana pasien syok sepsis. Vasopressin dapat ditambahkan jika hipotensi tetap berlangsung setelah mendapatkan norepinefrin.<sup>5</sup> Namun, pedoman ini tidak memberikan rekomendasi mengenai urutan penghentian vasopressor pada pasien yang mendapatkan kombinasi norepinefrin dan vasopressin.

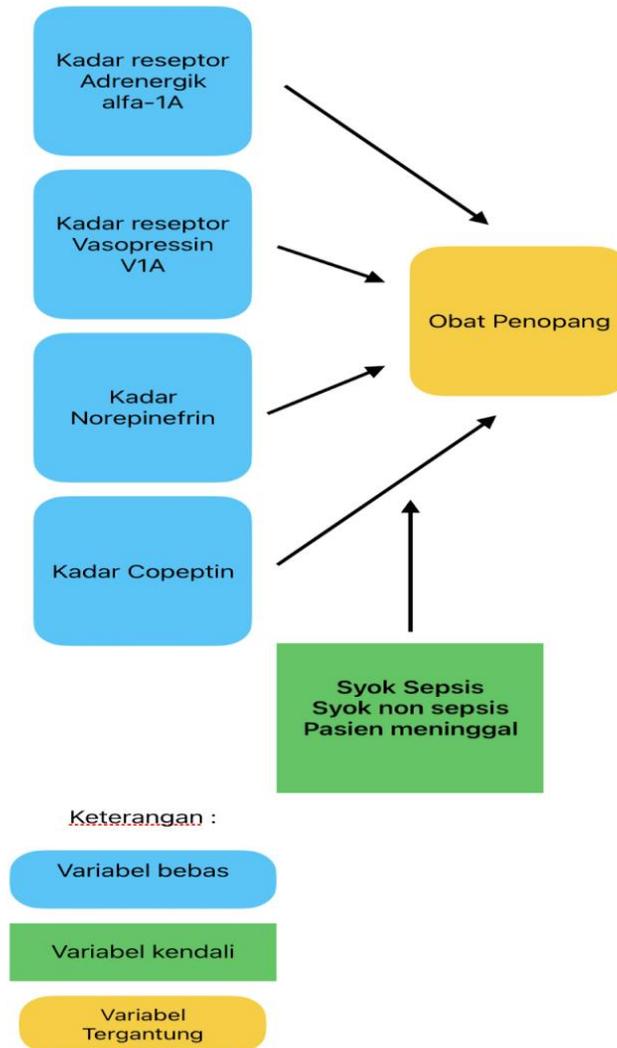
Pada beberapa penelitian retrospektif yang dilakukan pada pasien syok sepsis mengenai urutan penghentian vasopressor antara Norepinefrin dan Vasopressin, didapatkan bahwa apabila Vasopressin dihentikan terakhir, secara bermakna menurunkan kejadian hipotensi berulang dibandingkan jika Vasopressin dihentikan

di awal.<sup>14, 16, 40, 41</sup> Namun hasil yang bertolak belakang diperoleh oleh Jeon, dkk pada sebuah penelitian prospektif yang dilakukan pada 78 pasien syok sepsis. Pada penelitian ini diperoleh bahwa pasien syok sepsis yang mendapatkan kombinasi vasopressor Norepinefrin dan Vasopressin akan mengalami kejadian hipotensi berulang yang lebih tinggi jika Norepinefrin dihentikan sebelum Vasopressin.<sup>42</sup>

## 2.6 Kerangka Pemikiran



## 2.7 Kerangka Konsep



## 2.8. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah kadar reseptor vasokonstriktor, norepinefrin, dan copeptin akan meningkat pada pasien syok sepsis setelah lepas dari vasopressor.