

# PENGARUH PEMBERIAN DINI NOREPINEFRIN PADA TATALAKSANA PASIEN DENGAN SYOK SEPTIK: PENILAIAN TERHADAP DURASI HIPOTENSI, KADAR LAKTAT, SATURASI VENA SENTRAL, PROFILHEMODINAMIK, DAN SKOR SOFA

Mohammad Arief Kurniawan, Ratna Farida Soenarto, Riyadh Firdaus, Yohanes WH George

Program Studi Dokter, Fakultas Kedokteran dan Gizi, Institut Pertanian Bogor

Email: [mohammadariefkurniawan@gmail.com](mailto:mohammadariefkurniawan@gmail.com)

## Abstrak

Syok sepsis menyebabkan vasoplegia berat, penurunan tonus pembuluh darah dan perfusi jaringan. Waktu pemberian norepinefrin sebagai vasopresor lini pertama masih menjadi perdebatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian norepinefrin dini terhadap parameter klinis pasien syok septik. Uji klinis acak melibatkan 44 pasien syok sepsis di RSUD Cibinong. Kelompok perlakuan (n=22) mendapatkan norepinefrin 0,05 mcg/kg/menit bersama dengan cairan rumanan, sedangkan kontrol (n=22) mendapatkan norepinefrin jika target *mean arterial pressure*  $\geq 65$  mmHg tidak tercapai pasca resusitasi cairan. Durasi hipotensi dicatat dalam 24 jam pertama. Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), kadar laktat, saturasi vena oksigen sentral (SCVO<sub>2</sub>), *Thoracic Fluid Content* (TFC), *StrokeVolume Variation* (SVV), dan *Cardiac Contractility Index* (CCI) dinilai pada 0, 1, 3, dan 24 jam pasca admisi. Durasi hipotensi lebih singkat pada kelompok perlakuan dibandingkan kontrol ( $6,36 \pm 2,46$  vs  $13,31 \pm 4,41$  menit;  $p < 0,001$ ). Kelompok perlakuan memiliki skor SOFA, kadar laktat, SCVO<sub>2</sub>, TFC, SVV, dan CCI yang secara signifikan lebih baik pada 1, 3, dan 24 jam pasca admisi dibandingkan dengan kontrol. Terapi sepsis dengan pemberian norepinefrin dini menghasilkan perbaikan klinis yang signifikan pada pasien syok sepsis.

## The Effect of Early Norepinephrine Administration in the Management of Patients with Septic Shock: An Evaluation of Hypotension Duration, Lactate Levels, Central Venous Oxygen Saturation, Hemodynamic Profile, and SOFA Score

### Abstract

*Septic shock induce severe vasoplegia, reduced vascular tone, and impaired tissue perfusion. The timing of norepinephrine administration as the first-line vasopressor remains debated. This study aimed to evaluate the effect of early norepinephrine administration on clinical parameters in septic shock patients. A randomized clinical trial was conducted involving 44 patients with septic shock in the RSUD Cibinong. The treatment group (n=22) received norepinephrine at 0.05 mcg/kg/min along with maintenance fluids, whereas the control group (n=22) received norepinephrine only if the target mean arterial pressure (MAP)  $\geq 65$  mmHg was not achieved after fluid resuscitation. Hypotension duration was recorded within the first 24 hours. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, lactate levels, central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>), thoracic fluid content (TFC), stroke volume variation (SVV), and cardiac contractility index (CCI) were measured at 0, 1, 3, and 24 hours post-admission. The treatment group showed a significantly shorter duration of hypotension compared to the control group ( $6.36 \pm 2.46$  vs  $13.31 \pm 4.41$  minutes;  $p < 0.001$ ). Additionally, the treatment group demonstrated significantly better SOFA scores, lactate levels, ScvO<sub>2</sub>, TFC, SVV, and CCI at 1, 3, and 24 hours post-admission compared to the control group. Sepsis management with early norepinephrine administration results in significant clinical improvement in patients with septic shock.*

**Keywords:** early norepinephrine, septic shock, hypotension, lactate, hemodynamic, SOFA score

**Pendahuluan**

Sepsis adalah keadaan darurat medis yang menggambarkan respons imunologis sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat menyebabkan disfungsi organ tahap akhir dan kematian. Syok septik didefinisikan sebagai kondisi dimana terdapat kebutuhan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) pasien  $\geq 65$  mmHg dan kadar laktat serum  $\geq 2$  mmol/L. Syok septik merupakan keadaan vasoplegia dilatasi arteri dan vena, akibat kegagalan kontriksi otot polos pembuluh darah.

Protokol awal pada syok septik menurut SSC 2021 yaitu dengan memberikan segera minimal 30 mL/Kg larutan kristaloid intravena pada semua pasien dengan syok septik dan mereka yang memiliki kadar laktat darah tinggi dilanjutkan dengan pemberian vasopresor bila masih syok selama atau setelah resusitasi cairan. Sedangkan protokol awal pada syok septik menurut Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Anestesiologi dan Terapi Intensif dan Panduan Praktek klinik Tatalaksana Sepsis di RSUD Cibinong menggunakan protokol *loading* cairan kristaloid 30 ml/kg kemudian dilanjutkan dengan vasopresor.

Pemberian dini norepineprin kurang 1 jam dikaitkan dengan penurunan angka kematian 28 hari pada pasien dengan syok septik. Waktu untuk mencapai MAP  $\geq 65$  mmHg lebih singkat, volume cairan intravena dalam 24 jam lebih sedikit, dan laju bersihan laktat 6 jam lebih tinggi. Penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan pengaruh pemberian norepinefrin dini terhadap durasi hipotensi, kadar laktat, saturasi oksigen vena sentral (ScVO<sub>2</sub>), profil hemodinamik (*thoracic fluid content, stroke volume variation, Cardiac Contractility Index*), dan Skor SOFA pada pasien syok septik.

## **Tinjauan Teoritis**

Sepsis adalah keadaan darurat medis yang menggambarkan respons imunologis sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat menyebabkan disfungsi organ tahap akhir dan kematian. Syok septik didefinisikan sebagai kondisi dimana terdapat kebutuhan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) pasien  $\geq 65$  mmHg dan kadar laktat serum  $\geq 2$  mmol/L.

Sepsis masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas, tingkat kematian akibat syok septik mencapai angka 30-70%. Identifikasi dini dan manajemen awal yang tepat dapat meningkatkan luaran.

Vasodilatasi, ciri utama sepsis, terutama terjadi secara berlebihan pada syok septik merupakan penyebab utama hipotensi. terjadi hilangnya reaktivitas otot polos pembuluh darah dan

penurunan respon terhadap vasokonstriktor alami. Aktivasi sistem renin-angiotensin dan defisiensi vasopresin memperburuk vasodilatasi.

Menurut PNPK Sepsis, tatalaksana sepsis dan syok septik terbagi menjadi dua bagian. Bagian pertama harus terpenuhi dalam 3 jam pertama yaitu ukur kadar laktat, pengambilan kultur darah sebelum pemberian antibiotik, pemberian antibiotik spektrum luas dan pemberian kristaloid 30 mL/kg untuk hipotensi atau laktat  $> 4$  mmol/L. Bagian kedua harus terpenuhi dalam 6 jam yaitu pemberian vasopresor (untuk hipotensi yang tidak berespon terhadap resusitasi cairan awal) untuk mempertahankan MAP  $\geq 65$  mmHg, jika hipotensi menetap walaupun resusitasi volumen telah dikerjakan (renjatan septik) atau laktat awal  $\geq 4$  mmol/L (36 mg/dL) ukur CVP  $\geq 8$  mmHg dan ukur ScvO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$ ; ukur kembali kadar laktat jika terdapat peningkatan kadar laktat dengan target kadar laktat normal. Pedoman SSC 2021 merekomendasikan untuk pasien dengan hipoperfusi yang diinduksi sepsis atau syok septik diberikan setidaknya 30 mL/kg cairan kristaloid *intravena* harus diberikan dalam 3 jam pertama resusitasi.

Larutan pemeliharaan diindikasikan pada pasien dengan hemodinamik stabil yang tidak mampu/diperbolehkan minum air untuk memenuhi kebutuhan air dan elektrolit hariannya. Menurut NICE, dosis larutan pemeliharaan diberikan sebanyak 25-30 mL/kg/hari. Pada pasien dengan syok septik, pemberian cairan dan keseimbangan cairan positif secara independen berhubungan dengan peningkatan angka kematian.

Norepinefrin adalah agonis reseptor adrenergik  $\alpha$ -1 dan  $\beta$ -1 yang kuat, yang menghasilkan vasokonstriksi dan peningkatan *Mean Arterial Pressure* (MAP). Pemberian dukungan vasopresor yang sangat dini dikaitkan dengan jumlah cairan resusitasi yang lebih rendah, akumulasi cairan yang lebih sedikit, dan waktu hipotensi yang lebih pendek. Penggunaan vasopresor yang sangat dini bahkan sebelum resusitasi cairan sesuai volume yang telah ditentukan sebelumnya tampaknya merupakan intervensi yang aman dengan potensi efek menguntungkan pada hasil klinis.

Pada pasien syok septik dengan hipotensi berat, studi oleh Hamzaoui et al menemukan bahwa memulai norepinefrin atau meningkatkan dosisnya dapat meningkatkan preload jantung yang dinilai dengan volume diastolik akhir global/*Global End-Diastolic Volume* (GEDV) dan penurunan variasi tekanan nadi/*Pulse Pressure Variation* (PPV).

Uji *Randomized Controlled Trials* (RCT) lain baru-baru ini terhadap pasien syok septik menunjukkan bahwa waktu untuk mencapai MAP 65 mmHg secara signifikan lebih pendek ketika norepinefrin dimulai bersamaan dengan infus cairan dibandingkan dengan ketika norepinefrin dimulai hanya jika 30 mL/kg kristaloid gagal mencapaitarget MAP. Dalam kasus hipotensi berat, inisiasi norepinefrin dapat merekrut pembuluh mikro dan meningkatkan

mikrosirkulasi melalui peningkatan tekanan perfusi organ. Oleh karena itu, Georger et al. menemukan saturasi oksigen otot jaringan yang secara signifikan lebih tinggi bersama dengan peningkatan MAP yang diinduksi norepinefrin dari 54 mmHg menjadi 77 mmHg pada pasien dengan syok septik.

Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut skor total SOFA (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment)  $\geq 2$  sebagai konsekuensi dari adanya infeksi. Perubahan skor SOFA memberikan nilai prediktif yang tinggi. Pada studi prospektif 352 pasien ICU, peningkatan skor SOFA 48 jam pertama perawatan memberikan mortalitas paling sedikit 50%, sementara penurunan skor SOFA memberikan mortalitas hanya 27%.

Sangat penting untuk menilai respon klinis dan hemodinamik sebelum dan sesudah setiap bolus cairan untuk memandu resusitasi dan menentukan adanya atau tidak adanya kelebihan cairan. Monitor ICON®, yang didasarkan pada teknologi baru kardiometri listrik (EC), adalah salah satu perangkat pemantauan hemodinamik non-invasif dan telah dipelajari untuk penilaian respon cairan pada pasien dewasa dengan hasil yang menjanjikan. Teknik EC menggunakan sinyal yang dihasilkan oleh elektroda permukaan untuk mengukur perubahan impedansi toraks. Perubahannya bio-impedansi terhadap aliran eritrosit di aorta dihitung menjadi suatu algoritma yang memungkinkan pemantauan hemodinamik berkelanjutan.

*Thoracic Fluid Content (TFC)* merupakan ukuran total volume cairan dada, baik ekstra maupun intraseluler. TFC yang diperoleh melalui kardiometri diukur menggunakan kardiografi impedansi. TFC dinilai berdasarkan perubahan impedansi jaringan thorax terhadap arus listrik. Isi cairan thorax mencakup keseluruhan cairan ekstrasvaskular, komponen cairan intravascular, dan intrapleura dalam dada, sehingga TFC dianggap dapat memberikan perkiraan mengenai cairan paru ekstrasvaskuler.

*Stroke Volume Variation (SVV)* merupakan parameter hemodinamik yang digunakan untuk menilai respons pasien terhadap cairan. Penilaian variasi isi secukupnya jantung yang diperoleh oleh perubahan tekanan intra-toraks selama penggunaan ventilasi mekanik pada pasien.

*Cardiac Contractility Index (CCI)* merupakan ukuran sederhana yang tidak invasif untuk menilai kontraktilitas miokard, yang dihitung dengan membagi tekanan darah sistolik dengan indeks volume sistolik akhir ventrikel kiri.

Hiperlaktatemia merupakan keadaan peningkatan kadar laktat darah  $> 2$  mmol/L. Peningkatan kadar laktat dapat disebabkan oleh peningkatan produksi laktat secara aerob atau anaerob dan dikombinasi dengan penurunan klirens laktat. Peningkatan produksi laktat secara aerob baik lokal atau menyeluruh dapat disebabkan oleh proses inflamasi dan hiperlaktatemia merupakan

indikator yang menunjukkan keadaan inflamasi berat. Pengukuran kadar laktat berguna untuk mendeteksi adanya hipoksia jaringan yang masih belum terlihat jelas sehingga dapat diberikan terapi lebih awal dan memantau respons terapi. Surviving sepsis campaign, suatu konsensus internasional, telah memasukkan kadar laktat sebagai salah satu indikator pada sepsis berat yaitu  $> 4 \text{ mmol/L}$ .

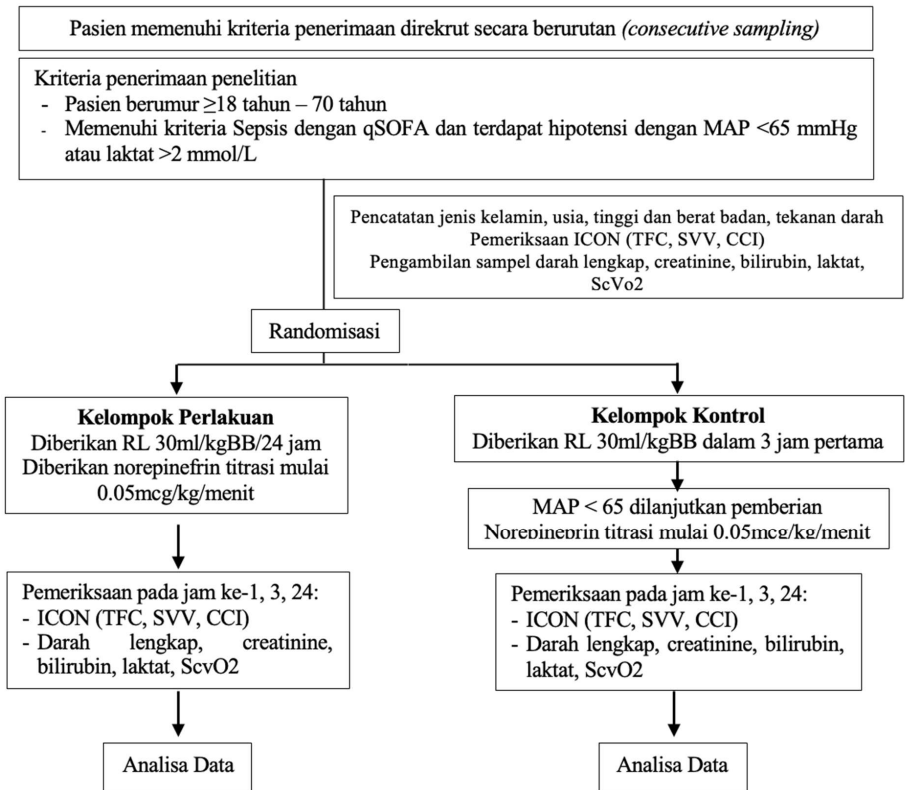
## Metode Penelitian

Penelitian ini adalah uji klinis acak tidak tersamar, dilakukan pada subjek berupa pasien syok septik yang dirawat di IGD dan ICU RSUD Cibinong pada bulan Februari – April 2025. Populasi target penelitian ini adalah semua pasien sepsis berumur 18 – 70 tahun. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien berumur 18 - 70 tahun di ruang pelayanan resusitasi IGD dan ICU RSUD Cibinong dengan diagnosis syok septik. Subjek penelitian ini adalah populasi terjangkau, yang direkrut secara berurutan (*consecutive sampling*) berdasarkan kriteria penerimaan dan penolakan.

Kriteria Penerimaan penelitian ini adalah pasien berumur  $\geq 18$  tahun – 70 tahun, memenuhi kriteria Sepsis dengan qSOFA dan terdapat hipotensi dengan MAP  $< 65 \text{ mmHg}$  atau laktat  $> 2 \text{ mmol/L}$  di IGD dan ICU RSUD Cibinong, orang tua/ saudara/ wali bersedia diikutsertakan dalam penelitian, dengan mengisi *informed consent* saat peneliti sedang bertugas, yaitu pada hari senin -sabtu, jam 8.00 - 17.00 WIB. Kriteria Penolakan penelitian ini adalah orang tua/saudara/wali yang tidak bersedia mengikuti penelitian, pasien memiliki riwayat berdasarkan anamnesis atau data rekam medis sebelumnya: perdarahan, kehilangan volume cairan, *post cardiac arrest*, kelainan katup jantung, kelainan jantung kongenital, keganasan, trauma medula spinalis, CKD, operasi bypass jantung, infeksi saluran kemih, COPD eksaserbasi akut, dan sedang hamil. Kriteria pengeluaran penelitian ini berupa Keluarga/orang tua/wali/saudara pasien meminta keluar dari penelitian, terdapat perdarahan.

Berdasarkan perhitungan besar sampel sampel penelitian ini sebanyak 22 pada tiap kelompok sehingga total menjadi 44 sampel. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *non-probability* sampling dengan metode *consecutive sampling*, yaitu seluruh subjek yang memenuhi kriteria inklusi direkrut secara berurutan selama periode penelitian.

Protokol penelitian pada studi ini mengikuti alur gambar 1 di bawah.

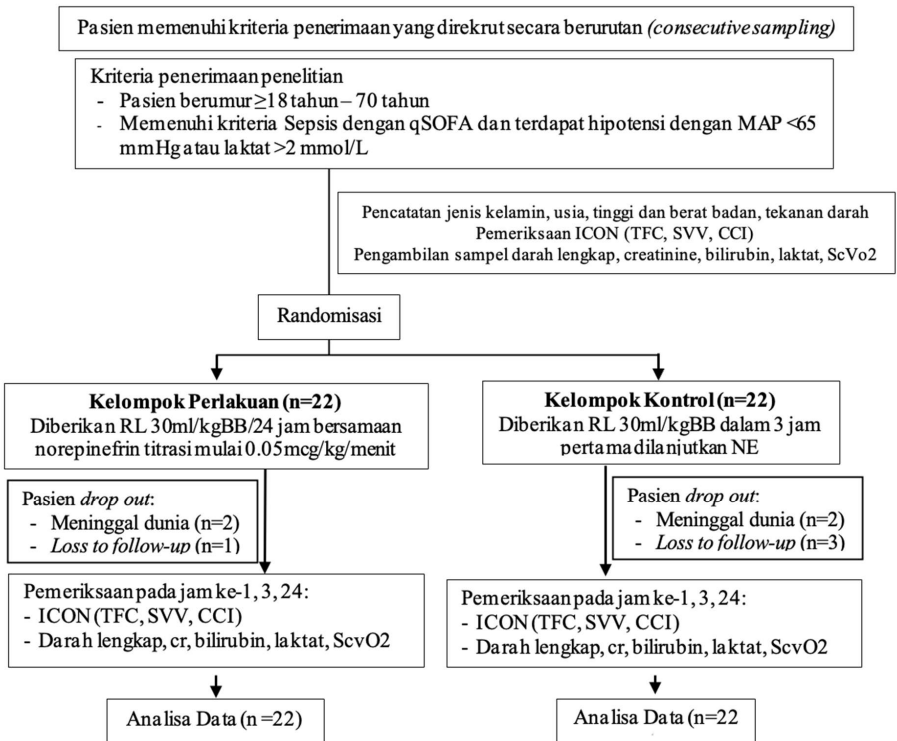


Gambar 1. Kerangka kerja

Semua data pengamatan dicatat. Data akan dianalisis menggunakan perangkat lunak *WinEpi*. Data karakteristik dasar akan ditampilkan sesuai dengan jenis variabel yang ditentukan. Variabel numerik dengan distribusi normal ditampilkan sebagai rerata  $\pm$  standar deviasi atau median (minimum-maksimum) jika tidak normal. Variabel kategorik disajikan dalam bentuk persentase (jumlah). Data karakteristik dasar ditampilkan sesuai dengan jenis variabel. Variabel numerik dengan sebaran normal akan ditampilkan dalam bentuk rerata  $\pm$  standar deviasi dan akan dibandingkan antara kedua kelompok menggunakan uji t. Sedangkan variabel numerik dengan sebaran tidak normal akan ditampilkan dalam bentuk median (nilai minimum-nilai maksimum) dibandingkan dengan uji *Mann-Whitney*. Variabel kategorik akan ditampilkan dalam bentuk persentase (jumlah) dan akan dibandingkan uji *Chi-Square* atau uji alternatifnya. Hasil analisis akan dinilai bermakna secara statistik akan dinilai bermakna secara statistik jika nilai kemaknaan (nilai p) lebih kecil dari 0,05.

## Hasil Penelitian

Sebanyak 44 subjek penelitian direkrut secara berurutan (*consecutive sampling*). Subjek yang mengalami drop out tetap dicatat dan dilaporkan. Rekrutmen dilanjutkan hingga jumlah sampel yang dianalisis terpenuhi. Dari jumlah tersebut, 4 subjek meninggal dunia dengan 1 subjek meninggal karena gagal nafas karena overload dan 3 subjek meninggal karena perburukan penyakitnya. 4 subjek tidak dapat dilakukan pemantauan hingga akhir penelitian karena dirujuk dan pulang atas permintaan sendiri.



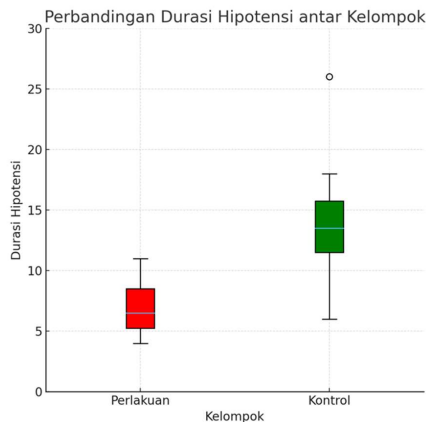
Gambar 2. Diagram alur perekrutan subjek penelitian

Distribusi karakteristik subjek penelitian dari kedua kelompok disajikan pada table 1.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

Variabel	Perlakuan (n=22)	Kontrol (n=22)	p
	Rerata±SB / Median (min-max)	Rerata±SB / Median (min-max)	
Jenis Kelamin (n,%)			0,546 <sup>z</sup>
Laki-laki	10 (45,5)	12 (54,5)	
Perempuan	12 (54,5)	10 (45,5)	
Komorbid (n,%)			0,540 <sup>x</sup>
Ada	8 (36,4)	10 (45,5)	
Tidak ada	14 (63,8)	12 (54,5)	
Usia	47,77 ± 19,44	44,13 ± 13,35	0,474 <sup>†</sup>
Skor SOFA jam ke-0	7 (6-11)	8 (6-10)	0,057 <sup>m</sup>
Skor SOFA jam ke-1	6,5 (4-9)	9 (5-11)	<0,001 <sup>**m</sup>
Skor SOFA jam ke-3	4,40 ± 1,36	8,27 ± 2,02	<0,001 <sup>**†</sup>
Skor SOFA jam ke-24	4,04 ± 2,71	5,13 ± 1,52	0,028 <sup>*†</sup>
Jumlah Cairan 24 jam (mL)	1609,09 ± 141,11	2531,81 ± 312,64	<0,001 <sup>**m</sup>
Mortalitas 30 hari (n,%)			
Hidup	19 (86,4%)	15 (68,2%)	0,150 <sup>x</sup>
Meninggal	3 (13,6%)	7 (31,8%)	

Durasi hipotensi pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $6,36 \pm 2,46$  menit dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $13,31 \pm 4,41$  menit. Distribusi durasi hipotensi pada kedua kelompok disajikan pada gambar 2.



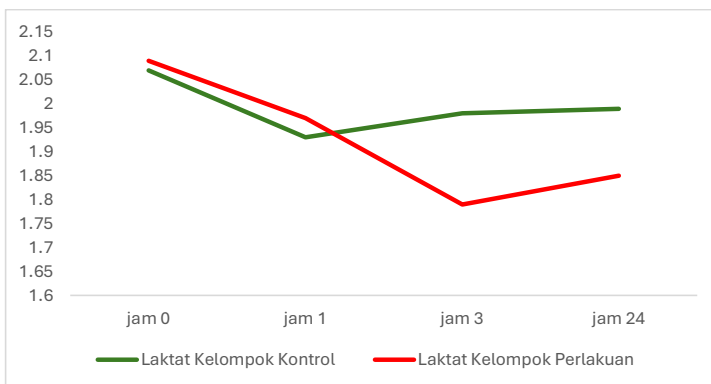
**Gambar 2. Grafik boxplot durasi hipotensi**

Uji normalitas durasi hipotensi ditemukan normal ( $p > 0,05$ ) sehingga analisis data dilakukan dengan uji *independent t-test*. Hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dari durasi hipotensi ( $p < 0,001$ ) di antara kedua kelompok ( $p = 0,515$ ).

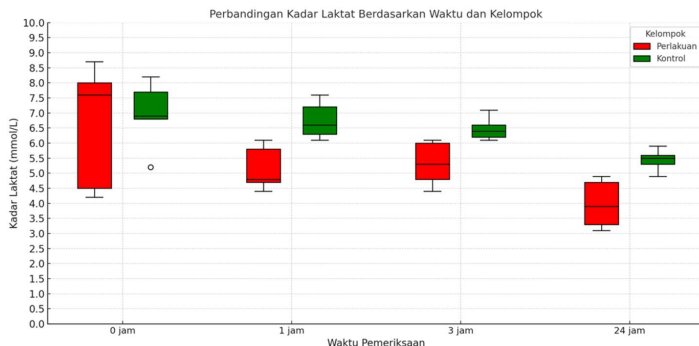
Tabel 2. Perbedaan durasi hipotensi antar kelompok

Variabel	Perlakuan (n= 22)		Kontrol (n= 22)		p
	Rerata ± SB	Median (min-maks)	Rerata ± SB	Median (min-maks)	
Durasi hipotensi	6,36 ± 2,46	6 (3-11)	13,31 ± 4,41	12,5 (6-26)	<0,001*†

Kadar laktat jam ke-0 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $6,54 \pm 1,79$  mmol/L dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $7,06 \pm 0,80$  mmol/L. Kadar laktat jam ke-1 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $5,15 \pm 0,63$  mmol/L dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $6,78 \pm 0,51$  mmol/L. Kadar laktat jam ke-3 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $5,34 \pm 0,60$  mmol/L dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $6,40 \pm 0,24$  mmol/L. Kadar laktat jam ke-24 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $3,97 \pm 0,67$  mmol/L dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $5,41 \pm 0,27$  mmol/L. Distribusi kadar laktat pada kedua kelompok disajikan pada gambar 3.



Gambar 3. Grafik garis kadar laktat



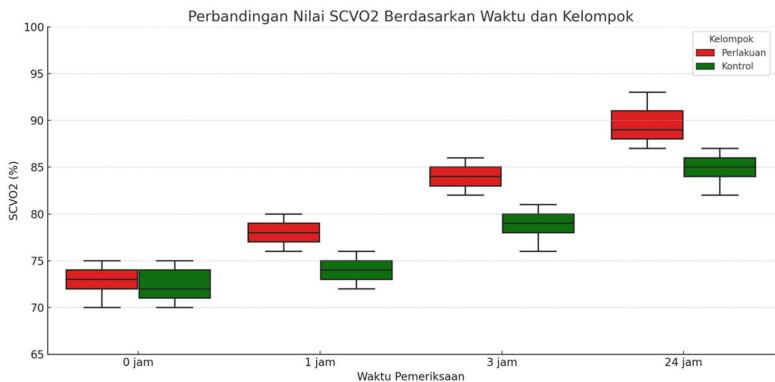
Gambar 4. Grafik boxplot kadar laktat

Uji normalitas kadar laktat pada jam ke-0, 1, 3, dan 24 ditemukan tidak normal ( $p < 0,05$ ) sehingga analisis data dilakukan dengan uji Mann Whitney. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dari kadar laktat jam ke-0 ( $p=0,823$ ), namun terdapat perbedaan bermakna dari kadar laktat jam ke-1 ( $p<0,001$ ), jam ke-3 ( $p<0,001$ ), dan jam ke-24 ( $p<0,001$ ) di antara kedua kelompok.

**Tabel 3. Perbedaan kadar laktat antar kelompok**

Kadar Laktat	Perlakuan (n= 22)		Kontrol (n= 22)		p
	Rerata ± SB	Median (min-maks)	Rerata ± SB	Median (min-maks)	
Jam ke-0	6,54 ± 1,79	7,2 (4,2-8,8)	7,06 ± 0,80	6,9 (5,2-8,2)	0,823 <sup>M</sup>
Jam ke-1	5,15 ± 0,63	4,7 (4,4-6,1)	6,78 ± 0,51	6,6 (6,1-7,7)	<0,001 <sup>*M</sup>
Jam ke-3	5,34 ± 0,60	5,2 (4,4-6,1)	6,40 ± 0,24	6,3 (6,1-7,1)	<0,001 <sup>*M</sup>
Jam ke-24	3,97 ± 0,67	3,9 (3,1-4,9)	5,41 ± 0,27	5,4 (4,9-5,9)	<0,001 <sup>*M</sup>

ScVO<sub>2</sub> jam ke-0 pada kelompok perlakuan memiliki rerata 73,13 ± 1,61 % dan rerata pada kelompok kontrol adalah 72,50 ± 1,76 %. ScVO<sub>2</sub> jam ke-1 pada kelompok perlakuan memiliki rerata 76,09 ± 1,63 % dan rerata pada kelompok kontrol adalah 76,40 ± 2,32 %. ScVO<sub>2</sub> jam ke-3 pada kelompok perlakuan memiliki rerata 80,45 ± 2,64 % dan rerata pada kelompok kontrol adalah 81,54 ± 3,18 %. ScVO<sub>2</sub> jam ke-24 pada kelompok perlakuan memiliki rerata 87,45 ± 1,37 % dan rerata pada kelompok kontrol adalah 88,90 ± 3,70 %. Distribusi kadar laktat pada kedua kelompok disajikan pada gambar 5.



**Gambar 5. Grafik boxplot ScVO<sub>2</sub>**

Uji normalitas SCVO<sub>2</sub> pada jam ke-0, 1, 3, dan 24 ditemukan tidak normal ( $p < 0,05$ ) sehingga analisis data dilakukan dengan uji Mann Whitney. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dari SCVO<sub>2</sub> 0 jam ( $p=0,224$ ), namun terdapat perbedaan bermakna dari

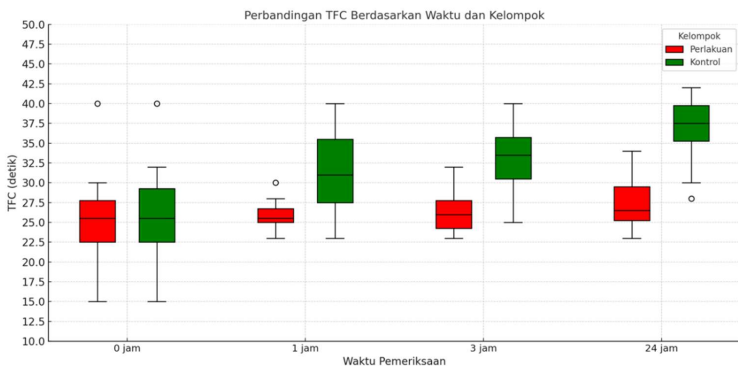
SCVO<sub>2</sub> jam ke-1 ( $p < 0,001$ ), jam ke-3 ( $p < 0,001$ ), dan jam ke-24 ( $p < 0,001$ ) di antara kedua kelompok.

Tabel 4. Perbedaan ScVO<sub>2</sub> antar kelompok

ScVO <sub>2</sub>	Perlakuan (n= 22)		Kontrol (n= 22)		p
	Rerata ± SB	Median (min-maks)	Rerata ± SB	Median (min-maks)	
Jam ke-0	73,13 ± 1,61	73,5 (70-75)	72,50 ± 1,76	72,5 (70-75)	0,224 <sup>M</sup>
Jam ke-1	77,77 ± 1,15	78 (76-80)	74,72 ± 1,38	75 (72-76)	<0,001* <sup>M</sup>
Jam ke-3	83,45 ± 1,65	83 (79-86)	78,54 ± 1,56	78 (76-82)	<0,001* <sup>M</sup>
Jam ke-24	90,36 ± 1,98	90 (87-94)	86,00 ± 1,66	86 (82-88)	<0,001* <sup>M</sup>

Pada evaluasi pasca-intervensi, nilai saturasi vena sentral (ScvO<sub>2</sub>) mencapai 90%. Secara klinis, kondisi subjek penelitian menunjukkan perbaikan yang ditandai dengan stabilitas hemodinamik dan penurunan kadar laktat serum dibandingkan dengan nilai awal.

TFC jam ke-0 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $25,81 \pm 6,20$  dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $24,27 \pm 6,18$ . TFC jam ke-1 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $25,50 \pm 1,76$  dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $31,54 \pm 5,10$ . TFC jam ke-3 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $26,04 \pm 2,49$  dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $32,36 \pm 3,63$ . TFC jam ke-24 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $27,18 \pm 3,24$  dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $37,36 \pm 3,79$ . Distribusi TFC pada kedua kelompok disajikan pada gambar 6.



Gambar 6. Grafik *boxplot* TFC

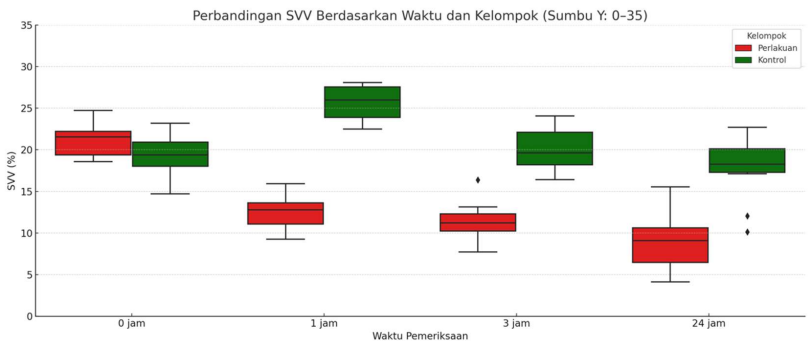
Uji normalitas TFC pada jam ke-0, 1, dan 3 ditemukan normal ( $p < 0,05$ ) sehingga analisis data dilakukan dengan uji *independent-t*. Sedangkan uji normalitas TFC pada jam ke-24 ditemukan tidak normal ( $p < 0,05$ ) sehingga analisis data dilakukan dengan uji Mann Whitney. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dari TFC jam ke-0 ( $p = 0,413$ ), namun

terdapat perbedaan bermakna dari TFC jam ke-1 ( $p < 0,001$ ), 3 ( $p < 0,001$ ), dan 24 ( $p < 0,001$ ) di antara kedua kelompok.

**Tabel 5. Perbedaan TFC antar kelompok**

TFC	Perlakuan (n= 22)		Kontrol (n= 22)		p
	Rerata ± SB	Median (min-maks)	Rerata ± SB	Median (min-maks)	
Jam ke-0	25,81 ± 6,20	26 (15-40)	24,27 ± 6,18	25 (15-39)	0,413 <sup>†</sup>
Jam ke-1	25,50 ± 1,76	25 (22-30)	31,54 ± 5,10	31,5 (23-40)	<0,001* <sup>†</sup>
Jam ke-3	26,04 ± 2,49	26 (23-32)	32,36 ± 3,63	32 (25-39)	<0,001* <sup>†</sup>
Jam ke-24	27,18 ± 3,24	26,5 (23-34)	37,36 ± 3,79	38 (27-42)	<0,001* <sup>M</sup>

SVV jam ke-0 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $20,00 \pm 15,20$  % dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $20,72 \pm 15,15$  %. SVV jam ke-1 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $16,45 \pm 6,64$  % dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $23,63 \pm 5,63$  %. SVV jam ke-3 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $11,68 \pm 2,73$  dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $23,04 \pm 6,21$  %. SVV jam ke-24 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $11,18 \pm 4,32$  % dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $18,45 \pm 5,92$  %. Distribusi SVV pada kedua kelompok disajikan pada gambar 7.



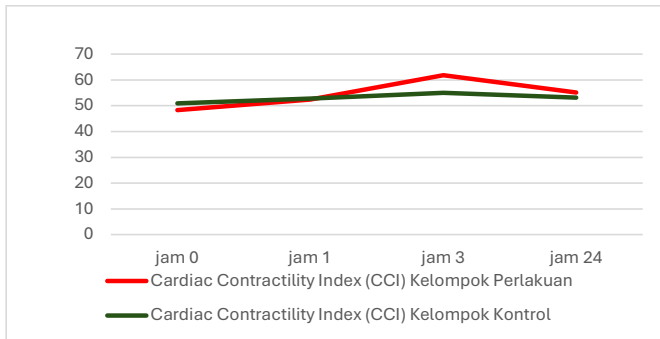
**Gambar 7. Grafik boxplot SVV**

Uji normalitas SVV pada jam ke-0, 3, dan 24 ditemukan tidak normal ( $p < 0,05$ ) sehingga analisis data dilakukan dengan uji Mann Whitney. Sedangkan uji normalitas SVV pada jam ke-1 ditemukan normal ( $p > 0,05$ ), sehingga analisis data dilakukan dengan uji *independent-t*. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dari TFC jam ke-0 ( $p = 0,760$ ), namun terdapat perbedaan bermakna dari TFC jam ke-1 ( $p < 0,001$ ), 3 ( $p < 0,001$ ), dan 24 ( $p < 0,001$ ) di antara kedua kelompok.

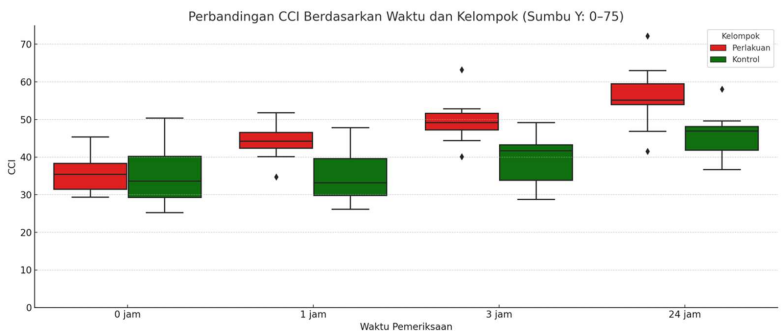
Tabel 6. Perbedaan SVV antar kelompok

SVV	Perlakuan (n= 22)		Kontrol (n= 22)		p
	Rerata ± SB	Median (min-maks)	Rerata ± SB	Median (min-maks)	
Jam ke-0	20,00 ± 15,20	16 (8-77)	20,72 ± 15,15	16 (4-77)	0,760 <sup>M</sup>
Jam ke-1	16,45 ± 6,64	15 (8-32)	23,63 ± 5,63	23,5 (16-36)	<0,001* <sup>†</sup>
Jam ke-3	11,68 ± 2,73	13 (7-18)	23,04 ± 6,21	20 (13-36)	<0,001* <sup>M</sup>
Jam ke-24	11,18 ± 4,32	10 (6-23)	18,45 ± 5,92	18,5 (8-37)	<0,001* <sup>M</sup>

CCI jam ke-0 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $50,77 \pm 26,75$  % dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $48,25 \pm 22,35$  %. CCI jam ke-1 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $52,78 \pm 30,55$  % dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $52,30 \pm 25,79$  %. CCI jam ke-3 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $54,98 \pm 27,77$  % dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $61,72 \pm 36,11$  %. CCI jam ke-24 pada kelompok perlakuan memiliki rerata  $53,09 \pm 23,37$  % dan rerata pada kelompok kontrol adalah  $51,05 \pm 20,88$  %. Distribusi CCI pada kedua kelompok disajikan pada gambar 8 dan 9.



Gambar 8. Grafik Garis Cardiac Contractility Index (CCI)



Gambar 4.9. Grafik boxplot CCI

Uji normalitas CCI pada jam ke-0 dan 1 ditemukan tidak normal ( $p < 0,05$ ) sehingga analisis data dilakukan dengan uji Mann Whitney. Sedangkan uji normalitas CCI pada jam ke-3 dan 24 ditemukan normal ( $p > 0,05$ ) sehingga analisis data dilakukan dengan uji *independen-t test*. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dari CCI jam ke-0 ( $p=0,958$ ), namun terdapat perbedaan bermakna dari CCI jam ke-1 ( $p=0,039$ ), 3 ( $p=0,009$ ), dan 24 ( $p=0,002$ ) di antara kedua kelompok.

**Tabel 4.7. Perbedaan CCI antar kelompok**

CCI	Perlakuan (n= 22)		Kontrol (n= 22)		p
	Rerata ± SB	Median (min-maks)	Rerata ± SB	Median (min-maks)	
Jam ke-0	38,95 ± 12,49	35,15 (21,8-67,5)	39,16 ± 13,44	34,9 (21,8-74)	0,958 <sup>†</sup>
Jam ke-1	47,35 ± 10,96	45,4 (32,9-71,6)	39,97 ± 11,93	36,6 (23,6-62,8)	0,039* <sup>†</sup>
Jam ke-3	50,75 ± 9,70	49,7 (36,2-72)	42,55 ± 10,90	39,1 (29,3-64,2)	0,009* <sup>m</sup>
Jam ke-24	54,50 ± 9,07	54,9 (38,2-70,2)	43,69 ± 10,65	41,65 ± 31-65,7)	0,002* <sup>m</sup>

## Pembahasan

Penelitian ini dilakukan terhadap 44 sampel pasien berumur 18 - 70 tahun di ruang pelayanan resusitasi IGD dan ICU RSUD Cibinong dengan diagnosis syok septik. Analisis menunjukkan bahwa perbandingan jenis kelamin perempuan tidak jauh berbeda dibandingkan dengan laki-laki. Penelitian perihal faktor jenis kelamin pada sepsis masih menunjukkan hasil yang bervariasi. Risiko mortalitas akibat sepsis pun masih inkonklusif, dengan berbagai penelitian melaporkan hasil yang bervariasi.

Analisis terhadap komorbiditas dari subjek penelitian menunjukkan bahwa proporsi pasien tanpa penyakit komorbid lebih besar daripada pasien dengan komorbid. Analisis bivariat menunjukkan distribusi yang merata dari kondisi komorbiditas berdasarkan kedua kelompok penelitian, mengindikasikan kondisi *baseline* yang homogen. Penelitian oleh Kang et al di Korea menunjukkan bahwa diantara 373,539 pasien dengan sepsis, komorbiditas yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi, diikuti oleh diabetes melitus, sirosis hepar, dan penyakit ginjal kronik. Penelitian lain oleh Alrawashdeh et al juga melaporkan bahwa dari 6,715,286 pasien yang dirawat di 373 rumah sakit di Amerika dalam kurun waktu 6 tahun, sebanyak 447,983 (5%) dari pasien memiliki sepsis dan 97,4% nya memiliki setidaknya satu kondisi komorbiditas, menandakan peran yang signifikan dari komorbiditas sebagai salah satu faktor risiko sepsis.

Hasil juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan dari skor SOFA pada 1 dan 3 jam, dengan kelompok yang mendapatkan norepinerfin ini memiliki skor SOFA yang lebih rendah. Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian norepinerfin ini dapat menghasilkan

perbaikan dari derajat keparahan sepsis yang cenderung lebih cepat dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan terapi standard. Hasil serupa telah dilaporkan dalam penelitian oleh Black et al yang mengevaluasi hubungan durasi ke inisiasi vasopressor dengan progresi dari kegagalan organ berdasarkan skor SOFA. Analisis terhadap 428 pasien syok sepsis menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan vasopressor dini, yakni dalam 4 jam pertama, secara signifikan memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami perburukan skor SOFA dibandingkan mereka yang mendapatkan vasopressor dalam waktu lebih lama. Hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan dari jumlah cairan dalam 24 jam yang diterima, dengan kelompok yang mendapatkan norepinefrin dini mendapatkan rerata cairan yang lebih sedikit. Selain itu, tingkat mortalitas 30 hari juga ditemukan serupa, meskipun proporsi pasien yang mengalami mortalitas lebih banyak pada kelompok kontrol. Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian norepinefrin dini dapat meminimalisir jumlah cairan yang diberikan pada pasien sepsis, sehingga meminimalisir risiko terjadinya *fluid overload*.

Penelitian ini membandingkan parameter durasi hipotensi antara kelompok perlakuan yang mendapatkan norepinefrin 0,05 mcg/kg/menit secara dini dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan norepinefrin saat target MAP tidak tercapai pasca resusitasi cairan. Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian norepinefrin secara dini pada tatalaksana syok sepsis mampu mengurangi kejadian hipotensi dibandingkan dengan tatalaksana standar. Hipotensi terjadi akibat adanya syok distributif yang menyebabkan terjadinya vasodilatasi dan hiperpolarisasi dari sel otot polos vaskuler, menjadikannya lebih tidak responsif terhadap stimulasi alfa-adrenergik. Peran dari pemberian norepinefrin dini dalam konteks hipotensi ini adalah untuk membantu tindakan resusitasi cairan sebagai manajemen awal sepsis. Efeknya dapat mencakup peningkatan *preload* dan curah jantung, mengurangi ketergantungan terhadap *preload*, dan membantu memperbaiki fungsi sistolik ventrikel kiri melalui efek inotropik beta-adrenergik. Hal ini dikarenakan adanya redistribusi volume darah dari sirkulasi splenik ke vena cava inferior yang akan meningkatkan *preload*, bersamaan dengan pemberian cairan resusitasi. Penelitian oleh Permpikul et al yang melibatkan 310 pasien dengan sepsis dan hipotensi. Protokol ini mampu mempersingkat interval syok dan durasi hipotensi, serta menurunkan angka mortalitas. Temuan tersebut juga didukung dengan bukti adanya perbaikan pada perfusi jaringan yang ditandai dari *urine output* yang optimal mengindikasikan aliran darah ginjal yang adekuat dan pemulihan sirkulasi splenik. Penelitian lain oleh Bai et al menganalisis secara retrospektif 213 pasien dewasa dengan syok sepsis dan mengevaluasi mortalitas 28 hari sebagai luaran primer. Hasil menunjukkan bahwa waktu untuk menginisiasi norepinefrin merupakan faktor independen dari mortalitas. Sub-analisis dari penelitian juga menunjukkan bahwa pada

kelompok subjek yang mendapatkan norepinefrin dini, durasi hipotensi yang dialami secara signifikan lebih singkat dibandingkan kelompok yang mendapatkan terapi standar. Hasil ini menunjukkan peran penting dari inisiasi norepinefrin dini yang mampu memperbaiki hemodinamik pasien dengan syok sepsis.

Analisis menunjukkan bahwa kedua kelompok pasien memiliki kadar laktat yang serupa pada 0 jam, mengindikasikan kondisi *baseline* yang serupa. Pemeriksaan dari kadar laktat serial menunjukkan bahwa pasien dalam kelompok perlakuan secara signifikan memiliki kadar laktat yang lebih rendah pada 1 ( $5,15 \pm 0,63$  vs  $6,78 \pm 0,51$ ;  $p < 0,001$ ), 3 ( $5,34 \pm 0,60$  vs  $6,40 \pm 0,24$ ;  $p < 0,001$ ), dan 24 jam ( $3,97 \pm 0,67$  vs  $5,41 \pm 0,27$ ;  $P < 0,001$ ) setelah onset. Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian norepinefrin secara dini pada tatalaksana syok sepsis mampu menghasilkan kadar laktat yang lebih rendah dibandingkan dengan tatalaksana standar. Selain itu, tren dari kadar laktat menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan norepinefrin dini mengalami penurunan kadar laktat yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Parameter kadar laktat telah terbukti menjadi prediktor dari prognosis pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Pemberian norepinefrin dini pada manajemen syok sepsis bertujuan untuk memperbaiki kondisi sirkulasi dan hemodinamik dari pasien, sehingga diharapkan adanya perbaikan pada perfusi jaringan, yang berujung pada menurunnya kadar laktat dan perbaikan terhadap klirensnya. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Bai et al yang melaporkan bahwa kelompok pasien yang mendapatkan norepinefrin dini secara signifikan memiliki kadar laktat serum yang lebih rendah pada 2, 4, 6, dan 8 jam setelah onset syok sepsis.

Analisis menunjukkan bahwa kedua kelompok pasien memiliki nilai SCVO<sub>2</sub> yang serupa pada 0 jam, mengindikasikan kondisi *baseline* yang serupa. Pemeriksaan dari SCVO<sub>2</sub> menunjukkan bahwa pasien dalam kelompok perlakuan secara signifikan memiliki nilai SCVO<sub>2</sub> yang lebih tinggi pada 1 ( $77,77 \pm 1,15$  vs  $74,72 \pm 1,38$ ;  $p < 0,001$ ), 3 ( $83,45 \pm 1,65$  vs  $78,54 \pm 1,56$ ;  $p < 0,001$ ), dan 24 jam ( $90,36 \pm 1,98$  vs  $86,00 \pm 1,66$ ;  $p < 0,001$ ) setelah onset syok sepsis. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian norepinefrin secara dini dapat memperbaiki dan menghasilkan SCVO<sub>2</sub> yang lebih baik pada syok sepsis. Parameter SCVO<sub>2</sub> mencerminkan saturasi oksigen pada vena sentral dan merupakan turunan dari saturasi oksigen vena campuran. Hipoperfusi yang terjadi pada kondisi sepsis menyebabkan berkurangnya aliran darah ke jaringan dan akan menghasilkan perubahan pada parameter makrosirkulasi dan mikrosirkulasi, yang salah satunya adalah SCVO<sub>2</sub>. Hasil serupa telah dilaporkan oleh Rivers et al yang mengevaluasi efikasi dari terapi *goal-directed* pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU. Hasil menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan vasopresor dini secara signifikan mencapai target SCVO<sub>2</sub> > 70% dengan lebih cepat dan memiliki nilai SCVO<sub>2</sub> yang

lebih tinggi dibandingkan pasien yang mendapatkan terapi standard, dengan efeknya ini dipertahankan hingga 72 jam sejak onset. Nilai ScvO<sub>2</sub> yang tinggi pada fase pasca-resusitasi tidak selalu mencerminkan adanya gangguan perfusi jaringan. Pada penelitian ini, tingginya nilai ScvO<sub>2</sub> disertai dengan perbaikan klinis dan penurunan kadar laktat serum, yang mengindikasikan tercapainya keseimbangan antara penghantaran oksigen dan kebutuhan metabolik jaringan. Surviving Sepsis Campaign merekomendasikan bahwa keberhasilan resusitasi pada sepsis sebaiknya dinilai berdasarkan perbaikan perfusi jaringan secara menyeluruh, termasuk evaluasi klinis dan tren penurunan kadar laktat, dan tidak semata-mata berdasarkan target ScvO<sub>2</sub>. Oleh karena itu, nilai ScvO<sub>2</sub> yang tinggi pada penelitian ini diinterpretasikan dalam konteks klinis secara komprehensif.

Penelitian ini menggunakan parameter TFC, SVV, dan CCI sebagai indikator dari profil hemodinamik. Terapi resusitasi cairan dengan pemberian norepinefrin bertujuan untuk memperbaiki profil hemodinamik pada pasien dengan sepsis, yang utamanya mengalami disfungsi multi organ akibat gangguan terhadap sirkulasi dan perfusi jaringan. Parameter TFC, SVV, dan CCI dievaluasi menggunakan pemeriksaan kardiometri listrik, yang merupakan alat pemantauan hemodinamik non-invasif yang digunakan untuk menilai respon fisiologi tubuh terhadap terapi cairan. Bukti mengenai efek dari pemberian norepinefrin ini pada sepsis terhadap parameter-parameter ini masih terbatas. Analisis menunjukkan bahwa kedua kelompok pasien memiliki nilai TFC, SVV, dan CCI yang serupa pada 0 jam.

Pemeriksaan dari TFC menunjukkan bahwa pasien dalam kelompok perlakuan secara signifikan memiliki nilai TFC yang lebih rendah pada 1 (25,50 ± 1,76 vs 31,54 ± 5,10; p<0,001), 3 (26,04 ± 2,49 vs 32,36 ± 3,63; p<0,001), dan 24 jam (27,18 ± 3,24 vs 37,36 ± 3,79; p<0,001) setelah onset syok sepsis.

TFC adalah parameter yang menilai konten cairan dalam rongga toraks dan bermanfaat dalam mendeteksi kongesti paru-paru. Penelitian mengenai efek dari norepinefrin pada sepsis terhadap TFC belum ada. Penelitian oleh Rao et al mengevaluasi perubahan status hemodinamik sebagai indikator dari responsivitas cairan pada pasien anak dengan syok sepsis. Analisis menunjukkan bahwa pada populasi subjek yang tidak menunjukkan respon terhadap resusitasi cairan, nilai TFC secara signifikan mengalami peningkatan setelah pemberian bolus cairan. Temuan ini kemungkinan mencerminkan adanya proses kebocoran cairan keluar dari ruang intravaskuler dan terkumpul di dalam paru-paru dan jaringan interstitial.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan norepinefrin ini dapat menstabilkan nilai TFC daripada pasien dengan terapi standard yang menunjukkan TFC lebih tinggi. Kedua kelompok ditunjukkan mengalami peningkatan rerata TFC pada tiap waktu pemeriksaan,

namun nilai TFC ditemukan masih berada dalam rentang nilai rujukan normal. Hal ini mungkin tidak mencerminkan adanya kebocoran cairan yang signifikan ke dalam jaringan interstitial paru, melainkan mengindikasikan lebih banyaknya rekrutmen volume dan meningkatnya *preload*, sehingga dapat menjaga MAP agar tidak fluktuatif. Nilai TFC yang lebih tinggi pada terapi standard menunjukkan bahwa penggunaan norepinefrin ini dapat mengurangi risiko edema pulmoner akibat akumulasi cairan dari terapi. Temuan ini serupa dengan penelitian oleh Elbagoury et al yang mengevaluasi TFC sebagai prediktor dari keberhasilan *weaning* ventilasi mekanik pada pasien pasca operasi jantung. Hasil menunjukkan bahwa nilai  $TFC > 50$  merupakan prediktor dari kegagalan *weaning* ventilasi mekanik pada pasien jantung, dan nilai  $TFC > 40$  dikorelasikan dengan skor *ultrasound* yang menunjukkan adanya edema pulmoner. Kedua nilai tersebut berada di atas rerata yang didapatkan dalam populasi penelitian ini, sehingga interpretasi dari pengukuran TFC pada sepsis perlu dilakukan dengan seksama.

Pasien dalam kelompok perlakuan memiliki SVV yang lebih rendah pada 1 ( $16,45 \pm 6,46$  vs  $23,63 \pm 5,63$ ;  $p < 0,001$ ), 3 ( $11,68 \pm 2,73$  vs  $23,04 \pm 6,21$ ;  $p < 0,001$ ), dan 24 jam ( $11,18 \pm 4,32$  vs  $18,45 \pm 5,92$ ;  $p < 0,001$ ) sejak onset. SVV merupakan pengukuran tidak langsung dari volume sekuncup ventrikel kiri (*left ventricular stroke volume*) yang diperoleh melalui analisis kontur nadi dari gelombang tekanan arteri. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian norepinefrin ini dapat menghasilkan SVV yang lebih baik sejak 1 jam pertama dibandingkan dengan terapi standard. Meskipun parameter ini berguna dalam kondisi tertentu, namun akurasi SVV telah dilaporkan menurun pada pasien yang mendapatkan terapi inotropik dan vasopresor. Hal ini dapat disebabkan oleh peningkatan dari tonus vasomotor, seperti elastans dan komplians arteri, yang mengganggu validitas variabel dalam algoritma perhitungan. Peningkatan tonus simpatik akibat pemberian norepinefrin menyebabkan vasokonstriksi pada vaskularisasi splanknik dan rekrutmen volume stres dengan mengorbankan volume unstres. Peningkatan tekanan rata-rata sistemik yang terjadi akibat proses ini akan meningkatkan aliran balik vena. Mekanisme inilah yang mendasari penggunaan norepinefrin ini dapat dengan cepat memengaruhi parameter dinamis seperti SVV bahkan tanpa pemberian cairan tambahan. Injampa et al menyebutkan bahwa penggunaan SVV dan PPV untuk memprediksi respon terhadap cairan memiliki akurasi yang kurang baik bila dibandingkan dengan dikombinasikan dengan pengukuran *Dynamic arterial elastance* ( $E_{a_{dyn}}$ ).

Pasien dalam kelompok perlakuan memiliki CCI yang lebih tinggi pada 1 ( $47,32 \pm 10,96$  vs  $39,97 \pm 11,93$ ;  $p = 0,039$ ), 3 ( $50,75 \pm 9,70$  vs  $42,55 \pm 10,90$ ;  $p = 0,009$ ), dan 24 jam ( $54,50 \pm 9,07$  vs  $43,69 \pm 10,65$ ;  $p = 0,002$ ). Parameter CCI merupakan ukuran sederhana yang tidak invasif untuk menilai kontraktilitas miokard, yang dihitung dengan membagi tekanan darah sistolik

dengan indeks volume sistolik akhir ventrikel kiri. Penggunaan dari CCI masih cukup jarang diteliti, namun bukti yang ada menunjukkan potensi manfaat penggunaannya dalam mengevaluasi kondisi gangguan gagal jantung. Penelitian oleh Cole dkk mencoba mengevaluasi hubungan CCI dengan penanda konvensional dari disfungsi sistolik ventrikel kiri dan apakah CCI mampu mendeteksi peningkatan risiko insidensi gagal jantung pada pasien yang sudah memiliki disfungsi ventrikel kiri. Analisis terhadap 38,215 subjek menunjukkan adanya korelasi CCI dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan *strain* global ventrikel kiri. Nilai CCI yang rendah pada *baseline* menjadi indikator peningkatan risiko insidensi gagal jantung dalam *follow-up* dengan median 5,5 tahun. Temuan ini menunjukkan bahwa CCI cukup sensitif untuk memprediksi gangguan pada fungsi ventrikel kiri.

Penelitian oleh Hamzaoui et al mengevaluasi 38 pasien syok sepsis yang telah diresusitasi selama 3 jam namun MAP masih dibawah 65 mmHg. Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan sebelum dan sesudah pemberian norepinefrin, dan hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa norepinefrin dapat memperbaiki variabel fungsi sistolik ventrikel kiri dan kanan, sehingga menghasilkan peningkatan curah jantung.

Kelebihan dari penelitian ini adalah penelitian pertama yang membandingkan profil hemodinamik berdasarkan pemeriksaan kardiometri listrik diantara kelompok pasien syok sepsis yang mendapatkan norepinefrin dini dan terapi standar.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang membutuhkan validasi lebih lanjut, yakni: Penelitian dilakukan hanya pada satu pusat dengan jumlah sampel yang terbatas, pemeriksaan dari luaran penelitian hanya dilakukan serial hingga 24 jam. Penelitian tidak melakukan evaluasi hemodinamik dan kardiovaskuler dasar pasien seperti echocardiografi. Penggunaan parameter hemodinamik yang didapatkan berdasarkan pemeriksaan non-invasif, terutama SVV yang memiliki akurasi rendah pada pasien dengan nafas spontan sehingga interpretasi hasilnya masih perlu dipertimbangkan. Penelitian ini tidak mengevaluasi parameter mikrosirkulasi secara langsung, sehingga interpretasi ScvO<sub>2</sub> dilakukan berdasarkan korelasi dengan parameter klinis dan kadar laktat serum. Penanda dari disfungsi organ yang digunakan dalam penelitian ini hanyalah kadar laktat, sehingga dapat dipertimbangkan untuk menggunakan penanda disfungsi organ yang lebih spesifik seperti *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *prespesin*, atau *microRNA*.

## Kesimpulan

Dari studi ini dapat disimpulkan bahwa pemberian dini norepinefrin terbukti dapat menurunkan durasi hipotensi, menurunkan kadar laktat, memperbaiki nilai saturasi vena sentral memperbaiki *Thoracic Fluid Content*, memperbaiki *Cardiac Contractility Indeks*, memperbaiki *Stroke Volume Variation*, memperbaiki Skor SOFA pada pasien syok septik.

## Saran

Diharapkan hasil penelitian ini dapat dipertimbangkan dalam tatalaksana klinis pasien dengan syok septik dan penelitian lanjutan dengan multitemper yang menggunakan pemeriksaan hemodinamik invasif, parameter disfungsi organ lain yang lebih spesifik dan menganalisa luaran 30 hari.

## Daftar Referensi

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2.
2. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med.* 2010 Feb; 38(2): 668-78. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cb0ddf.
3. Kim K, Choi HS, Chung SP, Kwon WY. Septic Shock: A Scenario-Based Approach. In book: *Essentials of Shock Management.* 2018. doi:10.1007/978-981-10-5406-8\_5.
4. Chawla LS, Ince C, Chappell D, Gan TJ, Kellum JA, Mythen M, et al. Vascular content, tone, integrity, and haemodynamics for guiding fluid therapy: a conceptual approach. *Br J Anaesth.* 2014 Nov;113(5):748-55. doi: 10.1093/bja/aeu298.
5. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Vincent JL, et al. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Crit Care.* 2022 Dec;26(1):372. doi: 10.1186/s13054-022-04255-y.
6. Malbrain ML, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care.* 2020 May;10(1):64. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3.
7. Kemenkes. Hk.01.07/Menkes/1541/2022 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Anestesiologi Dan Terapi Intensif. *JdihKemkesGold.* 2022;1–504.
8. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):946-55. doi: 10.1097/01.CCM.0000057403.73299.A6.
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18.
10. Liu C, Suo S, Luo L, Chen X, Ling C, Cao S. SOFA score in relation to sepsis: Clinical implications in diagnosis, treatment, and prognostic assessment. *Comput Math Methods Med.* 2022 Aug 10;2022:7870434. doi: 10.1155/2022/7870434.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov ;345(19):1368-77. doi: 10.1056/NEJMoa010307.
13. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29937192.
14. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779-89. doi: 10.1056/NEJMoa0907118.
15. Boyd JH, Forbes J, Nakada T aki, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):259–65.
16. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Piccoli A, Müller MJ. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis-. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):60–8.
17. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097–105.
18. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):1–9.
19. Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *Jama*. 2012;308(15):1566–72.
20. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124–34.
21. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Bmj*. 2013;346.
22. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, DeKeulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39:1190–206.
23. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583–93.
24. Kozieras J, Thuemer O, Sakka SG. Influence of an acute increase in systemic vascular resistance on transpulmonary thermodilution-derived parameters in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1619–23.
25. Abid O, Akça S, Haji-Michael P, Vincent JL. Strong vasopressor support may be futile in the intensive care unit patient with multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2000;28(4):947–9.
26. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, Narasimhan M, Koenig SJ, Mayo PH. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med*. 2015;10(9):581–5.
27. Ducrocq N, Kimmoun A, Furmaniuk A, Hekalo Z, Maskali F, Poussier S, et al. Comparison of equipressor doses of norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine on septic myocardial dysfunction. *J Am Soc Anesthesiol*. 2012;116(5):1083–91.
28. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Costello R, Csako G, Eichacker PQ, et al. Differing

- effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2004;287(6):H2545–54.
29. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med.* 2012;27(3):172–8.
  30. Fawzy A, Evans SR, Walkey AJ. Practice patterns and outcomes associated with choice of initial vasopressor therapy for septic shock. *Crit Care Med.* 2015;43(10):2141.
  31. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43:816–28.
  32. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96(5):1083–99.
  33. Munford RS. Severe Sepsis and Septic Shock in Harrison's Principles of Internal Medicine 18 th Edition. New York: Mc Graww Hill; 2011. p : 1606-11.
  34. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA et al. Early Lactate Clearance is Associated with Improved Outcome in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2004.32:1637-42. doi: [10.1097/01.ccm.0000132904.35713.a7](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000132904.35713.a7).
  35. Narula J, Kiran U, Malhotra Kapoor P, Choudhury M, Rajashekar P, Kumar CU. Assessment of changes in hemodynamics and intrathoracic fluid using electrical cardiometry during autologous blood harvest. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:84–9.
  36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
  37. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the sofa score, sirs criteria, and qsofa score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA.* 2017;317:290-300
  38. McGee WT. A Simple physiologic algorithm for managing hemodynamics using stroke volume and stroke volume variation: physiologic optimization program. *J Intensive Care Med.* 2009;24:352.
  39. Cole C, Straw S, Drozd M, Conning-Rowland M, Kamalathasan S, Lowry J, et al. Cardiac contractility index, a novel biomarker of incident heart failure amongst people with normal left ventricular ejection fraction in the UK Biobank. *European Heart Journal.* 2024 Oct. 45(1). doi: [10.1093/eurheartj/ehae666.1009](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.1009).
  40. Yu C, Fan W, Shao M. Norepinephrine Dosage Is Associated With Lactate Clearance After Resuscitation in Patients With Septic Shock. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:761656. doi:10.3389/fmed.2021.761656