Jurnal THT-KL.Vol.2,No.1, Januari – April 2009, hlm 48 - 61

SIRS/SEPSIS DAN SYOK SEPTIK PADA PENDERITA TUMOR GANAS KEPALA DAN LEHER

Achmad C. Romdhoni

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Infeksi adalah istilah untuk menamakan keberadaan berbagai kuman yang masuk ke dalam tubuh manusia. Bila kuman berkembang biak dan menyebabkan kerusakan jaringan disebut penyakit infeksi. Pada penyakit infeksi terjadi jejas sehingga timbullah reaksi inflamasi. Meskipun proses dasar inflamasi sama, namun intensitas dan luasnya tidak sama, tergantung luas jejas dan reaksi tubuh (Guntur, 2006). infeksi yang terjadi pada penderita keganasan merupakan suatu kedaruratan dalam onkologi (*oncologic emergency*) (Ashariati, 2000; Sukardja, 2000).

Adanya infeksi pada penderita keganasan (*immunocompromised*), serta adanya translokasi bakteri oleh karena rusaknya barier fisik di mukosa faring dan usus akibat efek radio/kemoterapi, dan pemberian antibiotika yang tidak tepat dapat menyebabkan terjadinya reaksi sistemik dengan manifestasi klinik berupa sindroma respons inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response syndrome*/SIRS) (Kentjono, 2005). Sedangkan sepsis adalah SIRS dengan dugaan infeksi (Guntur, 2000).

Bila SIRS/sepsis tidak segera diberikan terapi maka penderita dapat jatuh ke dalam syok septik, yang memiliki angka mortalitas tinggi. Penyebab kematian biasanya oleh karena kegagalan fungsi organ multipel (*multiple organ disfunction/failure syndrome*) (Suharto, 2000). Sepsis dan syok septik merupakan dua keadaan klinik penyakit infeksi yang memerlukan tindakan segera. Angka morbiditas dan mortalitasnya masih tetap tinggi. Pada pasien dijumpai perubahan hemodinamik akibat pengaruh mikroorganisme penyebab ataupun produknya terhadap pembuluh darah perifer maupun jantung.

Pada penderita tumor ganas kepala dan leher sering ditemukan dalam kondisi imun yang menurun (lemah), baik oleh karena penyakit kankernya atau akibat pengobatan yang diberikan (radioterapi/kemoterapi), sehingga mudah terkena infeksi (bakteri, virus, jamur atau parasit). Bila infeksi terus berlanjut maka penderita tersebut akan jatuh dalam keadaan sepsis bahkan syok septik (Kentjono, 2005).

Di Amerika Serikat (AS) insidens sepsis mencapai 660.000 pertahun, peneliti lain menyampaikan angka hingga 750.000 dan 210.000 diantaranya meninggal dunia. Pengobatan total di AS untuk sepsis diperkirakan lebih dari 16 milyar Dollar pertahun. Oleh karena beberapa penjelasan di atas, sehingga penting kiranya bagi kita untuk mengetahui dan memahami pengelolaan keadaan tersebut.

Sepsis dan Syok Septik

Definisi dan Diagnosis

SIRS adalah adanya dua atau lebih kriteria berikut (Sharma & Mink, 2006; Filbin & Stapczynski, 2006) :

1. Suhu > 38º atau < 36ºC
2. Denyut jantung > 90 kali/menit
3. Respirasi > 20 kali/menit atau PaCO2 < 32 mmHg (<4,3 kPa)

4. Hitung jenis sel darah putih > 12.000/mm3 atau < 4.000/mm3 atau > 10% bentuk imatur (*band*).

Sedangkan sepsis adalah SIRS ditambah tempat infeksi yang diketahui (ditentukan dengan biakan positif terhadap organisme dari tempat tersebut). Biakan darah penderita sepsis yang positif di Indonesia berkisar 40 – 70% (Guntur, 2000), angka di Amerika Serikat menunjukkan sekitar 50% (Sharma & Mink, 2006). Sepsis disebut berat bila keadaan sepsis tersebut berkaitan dengan disfungsi organ, kelainan hipoperfusi, atau hipotensi. Berdasarkan konferensi pada tahun 2001, terdapat tambahan kriteria untuk sepsis yaitu memasukkan petanda *procalcitonin* (PCT) dan *C-reactive protein* (CRP).

Etio-patofisiologi

a. Sepsis

Secara umum penyebab sepsis terbesar adalah bakteri gram negatif dengan prosentase 60 sampai 70% kasus. Produk yang berperan penting adalah lipopolisakarida (LPS), yang merupakan komponen utama membran terluar dari bakteri gram negatif. Struktur lipid A dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi dalam tubuh penderita. *Staphylococci*, *Pneumococci*, *Streptococci* dan bakteri gram positif lainnya jarang menyebabkan sepsis, dengan angka kejadian 20 sampai 40%. Selain itu, jamur oportunistik, virus atau protozoa dilaporkan dapat menyebabkan sepsis walau jarang (Guntur, 2006).

Peptidoglikan merupakan komponen dinding sel dari semua kuman, pemberian infus substansi ini pada binatang akan memberikan gejala mirip pemberian endotoksin. Peptidoglikan diketahui dapat menyebabkan agregasi trombosit. Eksotoksin yang dihasilkan oleh berbagai macam kuman, misalkan α-hemolisin (S. aureus), E. coli hemolisin (E. coli) dapat merusak integritas membran sel imun secara langsung.

Dari semua faktor di atas, faktor terpenting adalah LPS endotoksin gram negatif dan dinyatakan sebagai penyebab sepsis terbanyak. LPS di dalam darah akan berikatan dengan protein plasma (*Lippolysaccharide Binding Protein*/LBP) yang akan mentransfer LPS ke CD14 di permukaan sel monosit, makrofag dan netrofil. Interaksi tersebut dengan sepat akan memicu produksi dan pelepasan beberapa mediator, misalkan TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 (Suharto, 2000; Guntur, 2006).

Bila diproduksi berlebihan, mediator tersebut akan menimbulkan efek yang merugikan bagi tubuh. IL-1 dan TNF-α merupakan sitokin yang berperan besar pada perubahan-perubahan sepsis, dapat berpengaruh pada *temperature set points* (menginduksi demam, hipotermia); pada resistensi dan permeabilitas vaskuler; pada fungsi jantung/status inotropik, pada sumsum tulang (efek leukositosis); pada sistem enzimatis (misalkan *lactate dehydrogenase* dan *lipoprotein lipase* yang berperan dalam pembentukan energi di banyak jaringan); serta adanya *cardiac depressant factor*. Perubahan ini tidak hanya dikarenakan endotoksin, tapi dapat disebabkan pula oleh kuman gram positif. Banyak efek sitokin pada organ target diperantarai oleh *nitric oxide*, metabolit asam arakidonat (prostaglandin E2, *eicosanoid*, PAF), atau derivat *lipooxygenase*. IL-1 dan TNF-α menstimulir elaborasi sitokin lain, menghasilkan efek kaskade dengan amplifikasi dan modulasi (*up and down regulation*). Produksi IL-8 oleh sel setempat di berbagai organ, yang mampu menarik dan mengaktifasi leukosit PMN, akan dapat menyebabkan kerusakan dan disfungsi organ. IL-8 merupakan amplifikasi fungsi IL-1 dan TNF-α di jaringan tempat inflamasi.

Interleukin (IL-1, IL-6, IL-8) dan TNF-α akan mengamplifikasi respon sistemik endotoksin dengan menstimulasi leukosit (netrofil), sel endotel vaskuler,

platelet, dan dengan menyebabkan dilepaskannya beberapa mediator dan sitokin lainnya (misalkan PAF, metabolit asam arakidonat, komplemen, kinin, histamin dan endorfin), mengekspresi *cell surface adhesion molecule* dan meningkatkan *turn over arachidonic acid* (asam arakidonat) (Suharto a, 2000).

Bersamaan dengan proses tersebut di atas, bahan anti sitokin spesifik maupun non spesifik juga diproduksi; misalkan glukokortikoid, IL-1ra, dan *soluble cytokine* dan *endotoxin receptor*. Selain itu juga dilepaskan sitokin IL-4, IL-6, IL-10, *transforming growth factor*-b (TGF-b), yang memiliki efek antiinflamasi dengan menurunkan sintesis IL-1 dan TNF-α oleh sel mononuklear saat distimulasi oleh endotoksin. Kepustakaan lain menyebutkan bahwa komplemen, koagulasi dan kaskade kinin juga diaktifasi; dan punya peranan penting pada keadaan sepsis.

Pada penderita tumor ganas kepala dan leher penyebab sepsis/SIRS yaitu : kondisi imunologis yang menurun, adanya infeksi sekunder (otitis media, rinosinusitis, mukositis, dsb.), translokasi bakteri akibat rusaknya barier fisik di mukosa faring dan usus (dampak radio-kemoterapi), pemasangan infus/kateter urine, pemberian antibiotika yang tidak tepat (Kentjono, 2005).

b. Syok Septik

Syok septik terjadi bila suatu mikroorganisme penyebab infeksi atau mediator berada di dalam darah menginduksi perubahan-perubahan kardiovaskuler. Syok septik pada fase awal ditandai oleh adanya *high cardiac output* dan *low systemic vascular resistance*. Syok septik dimulai dengan adanya suatu infeksi setempat dengan masuknya mikroorganisme ke dalam aliran darah. Efek toksik dapat berasal dari berasal dari mikroorganisme sendiri, atau dari komponen mikroorganisme misalnya endotoksin, LPS atau pelepasan eksotoksin (Suharto, 2000).

Selain menyebabkan timbulnya demam, TNF-α juga akan menyebabkan takikardi, takipnea, myalgia, leukositosis dan somnolensi. Meskipun TNF-α merupakan mediator utama, ia hanya merupakan satu dari sekian banyak sitokin yang terlibat dalam sepsis. IL-1b mempunyai aktifitas mirip TNF-α, tampaknya juga mempunyai fungsi penting pada proses sepsis dan syok septik. TNF-α, IL-1b, interferon (INF) γ, IL-8, mungkin bekerja sinergis, bersama dengan sitokin tambahan lain. IL-1b dan TNF-α juga dapat mempengaruhi kecepatan produksi mereka sendiri dengan melalui mekanisme *positive feedback*. Dengan berlanjutnya sepsis, campuran sitokin dan mediator menjadi begitu kompleks. Pada syok septik ditemukan sekitar 30 bahan *pro* dan *anti molecule inflammatory* dengan kadar meningkat di atas normal (Suharto, 2000).

Efek bahan mediator sepsis pada sistem kardiovaskuler dapat dibedakan dalam hal efek pada vaskuler perifer dan efek pada jantung. Mediator eksogen maupun endogen menimbulkan vasodilatasi perifer. Endotoksin menyebabkan penurunan tekanan darah, peningkatan *cardiac output*, penurunan *systemic vascular resistance*. Vasodilatasi dan peningkatan *cardiac output* juga dapat ditimbulkan oleh pemberian TNF-α, IL-1, atau IL-2. Mediator penting sebagai respon sitokin adalah *nitric oxide*, yang dibentuk dari bahan arginin oleh enzim *nitric oxide synthase*. Endotoksin, TNF-α dan interleukin akan menstimulir *nitric oxide synthase* dalam makrofag dan otot polos vaskuler, dengan pelepasan sejumlah besar molekul vasodilator.

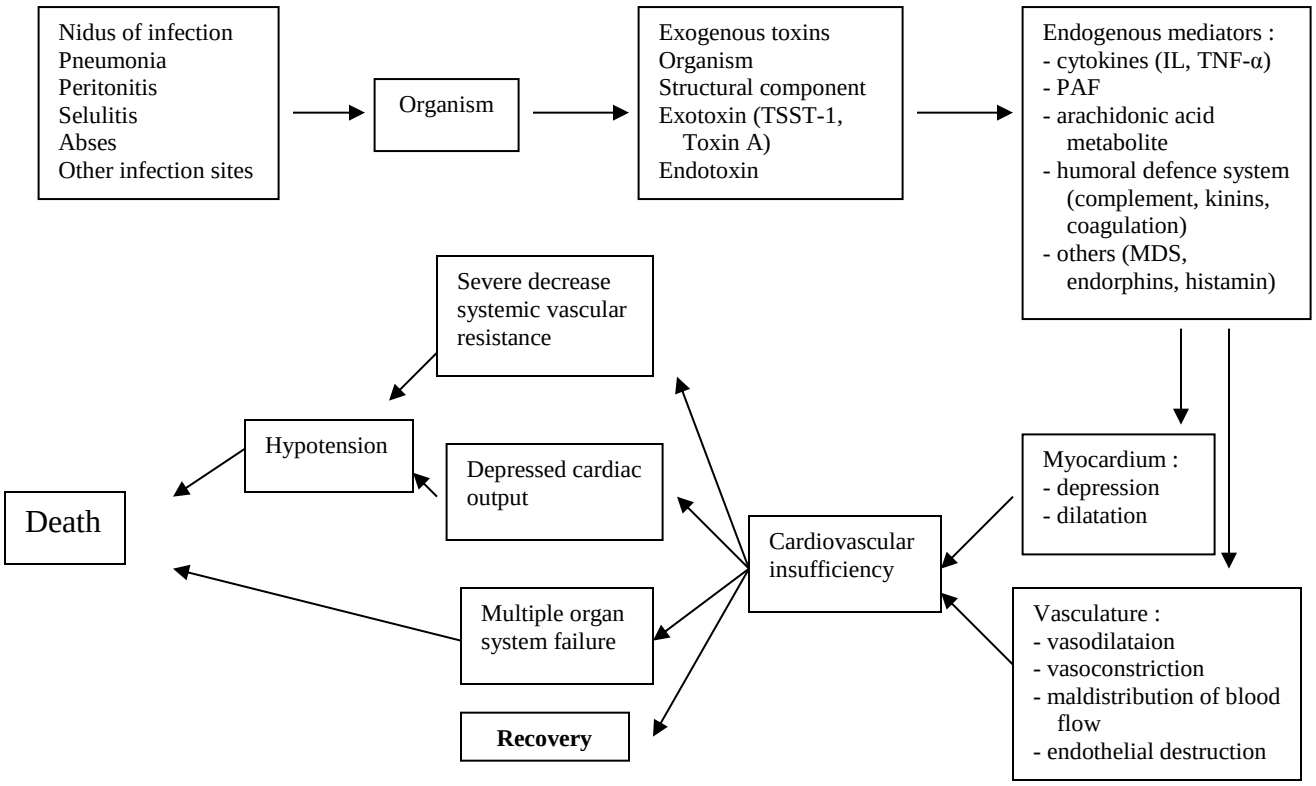
Meskipun pada pasien syok septik dijumpai peningkatan *cardiac output*, namun *ejection* jantung kiri dan kanan berkurang. Terjadilah dilatasi ventrikel kiri. Dijumpai takikardi, *cardiac output* tetap. Pasien syok septik juga mengalami penurunan *stroke volume* terhadap pemberian infus volume, yang menunjukkan adanya depresi miokard.

Bila syok septik persisten, kombinasi gangguan vaskuler perifer dan depresi miokard akan berakibat mortalitas 50%. Kematian terjadi akibat hipotensi yang tak teratasi dan akibat timbulnya MODS.

Perubahan hemodinamik pada syok septik biasanya juga akibat penurunan *vascular resistance*, maldistribusi aliran darah dan hipovolemia fungsional, yang disebabkan antara lain oleh : *diffuse capillary leakage* bahan intra vaskuler. Faktor lain yang berperan atas timbulnya penurunan volume intravaskuler adalah dehidrasi akibat penyakit sebelumnya, *insensible water-loss*, muntah atau diare, dan poliuria. *Cardiac output* pada awalnya normal atau meningkat. Meningkatnya *cardiac output* dan penurunan *vascular resistance* sistemik membedakan syok septik dari syok kardiogenik dan syok hipovolemik.

Depresi fungsi miokard, yang ditandai dengan peningkatan *end diastolic pressure* dan *systolic ventricular volume*, dengan penurunan *ejection fraction*, timbul dalam 24 jam pasien sepsis berat. *Cardiac output* dipertahankan meskipun terdapat penurunan *ejection fraction*, karena dilatasi ventrikel memungkinkan stroke volume normal. Pada pasien yang *survive*, fungsi jantung akan pulih dalam beberapa hari. Meski disfungsi jantung dapat menyebabkan hipotensi, namun hipotensi yang refrakter biasanya biasanya oleh karena gangguan organ multipel, bukan karena gagal jantung sendiri.

Pada kondisi sepsis, asam arakidonat dibebaskan dari fosfolipid oleh fosfolipase A2, akan diubah menjadi prostaglandin dan tromboksan melalui *cyclooxygenase pathway*. Prostaglandin E2 dan prostasiklin dapat menyebabkan vasodilatasi perifer, sedangkan tromboksan menyebabkan vasokonstriksi dan memacu agregasi trombosit. *Leukotriene* juga merupakan mediator yang kuat pada iskemia dan syok. Bahan fosfolipid yang lain adalah PAF yang dapat menyebabkan agregasi leukosit serta jejas jaringan (Suharto, 2000; Filbin & Stapczynski, 2006).



Bagan 1. Mekanisme sepsis dan syok septik (Suharto, 2000)

Pada keadaaan sepsis pula terdapat gangguan keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis yang berakibat adanya keadaan *procoagulant*, yang ikut berperan dalam timbulnya kerusakan/kegagalan organ (MODS) dan kematian. Kerusakan organ tubuh (MODS) akibat sepsis dapat disebabkan oleh karena beberapa faktor, antara lain yaitu terjadinya *vascular endothelial injury* yang sangat luas, penurunan suplai oksigen dan bahan-bahan yang lain oleh karena mikrotrombi dan ekstravasasi cairan.

Endotoksin juga mengaktifkan kaskade koagulasi intrinsik, hal ini dapat menyebabkan terjadinya disposisi mikroagreget di pembuluh darah, obstruksi aliran darah dan hipoksia jaringan. TNF-α dan IL-1 akan mengaktifkan endotel dan netrofil, menyebabkan agregasi lekosit, sehingga insufisiensi mikrosirkulasi menjadi lebih nyata. Hipoperfusi dan abnormalitas perfusi akan mengakibatkan pengadaan ATP melalui rantai respirasi menjadi terganggu. Dalam keadaan hipoksia, pengadaan ATP hanya belangsung melalui proses glikolisis anaerobik, yang selanjutnya akan mengakibatkan penumpukan asam lakta (laktasidosis) (Suryohudoyo, 2000).

Tumor Ganas Kepala dan Leher

Secara umum tumor ganas kepala dan leher dijadikan satu kategori oleh karena memiliki satu kesamaan etiologi, cara penyebaran, metode pemeriksaan diagnostik, pengobatan dan rehabilitasinya (Martoprawiro dkk, 2002). Menurut Mulyarjo (2002) tumor ganas kepala dan leher yang terbanyak kejadiannya berturut-turut adalah karsinoma nasofaring (67,72%), karsinoma hidung dan sinus (9,67%), karsinoma rongga mulut (9,24%), karsinoma laring (8,37%), ameloblastoma (1,52%) serta lain-lain (3,48%).

Pada penderita keganasan kepala dan leher, terutama stadium lanjut, seringkali ditemukan kondisi *immunocompromised*. Menurunnya respon imun disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain (Kentjono, 2005) :

a. faktor internal (misalkan usia lanjut, malnutrisi, *immunocompromised*, dll.)
b. diproduksinya berbagai protein tubuh akibat adanya pertumbuhan sel kanker yang berefek supresi imun (misalkan p-glikoprotein, IgA, TNF-α, asidik protein, *circulating immune complexes*)
c. diproduksinya bahan oleh sel kanker yang berefek supresi imun (misalkan prostaglandin E_2, *soluble antigen tumor*, TNF-α, IL-10 *homologue* dan *immunosupressive substances* lainnya)
d. stres yang diderita individu akibat menderita kanker
e. faktor eksternal yaitu efek dari radioterapi dan kemoterapi yang diberikan.

Menurunnya respon imun sangatlah merugikan, karena memberi peluang pertumbuhan sel kanker dan mikroba di dalam tubuh. Seringkali pada penderita kanker ditemukan gejala defisiensi imun sekunder seperti kondisi tubuh yang lemah dan kurus (kakeksia), pucat disertai infeksi bakteri (otitis media, rinosinusitis, faringitis/mukositis, bronkopneumoni dan infeksi organ lainnya) serta kandidiasis rongga mulut. Adanya infeksi dapat menimbulkan SIRS.

Efek Radioterapi dan Kemoterapi

Pengobatan tumor ganas kepala dan leher antara lain, yaitu : operatif, radioterapi dan kemoterapi. Target utama radioterapi adalah rusaknya DNA di kromosom inti sel kanker yang berakibat kematian atau hilangnya kemampuan sel dalam melakukan aktifitas reproduksi (proliferasi). Kematian sel kanker karena kerusakan DNA berat (*lethal damage*) merupakan efek radio pengion secara langsung, sedangkan kerusakan struktur vital sel sebagai akibat dari ionisasi molekul air merupakan efek tidak langsung. Sebagian besar kerusakan sel dan jaringan tubuh disebabkan karena pengaruh terbentuknya radikal bebas terutama ion hidroksil (Kentjono, 2005).

Radioterapi sering menimbulkan beberapa efek samping, yaitu (Kentjono, 2006) : kerusakan mukosa faring yang berakibat mukositis oleh bakteri Streptokokus viridans dan kolonisasi jamur oportunistik (81,9%), kelemahan umum (79,04%), kelainan hematologi (a.l. anemia, leukopenia, limfopenia, trombositopenia) (48,57%), lesi mukosa (48,57%), lesi kulit (40%), gangguan telinga (24,76%), kelainan mata (14,28%), moniliasis (9,52%), kelainan gigi (7,61%), trismus (3,80%), fibrosis leher (2,85%) dan gangguan syaraf (0,95%). Efek samping radioterapi ini sebagian besar mulai terjadi setelah mndapat radiasi dosis 4000cGy.

Radioterapi yang mengenai wilayah yang luas (misalkan pada KNF) dapat mengenai sel efektor imunologis, baik yang beredar di sirkulasi (sistemik) maupun yang berada di jaringan limfoid mukosa hidung-nasofaring dan daerah tenggorok (*ring of Waldeyer's*). Menurut Milavovich *et al* pada tahun 1995 (dikutip Kentjono, 2005) limfosit merupakan sel yang paling peka terhadap radiasi. Radiasi juga menyebabkan penurunan aktifitas makrofag dan kemampuan memproduksi sitokin. Menurut Wee *et al* (1997) radiasi menghasilkan gelombang stres yang mengubah viabilitas sel. Pengaruh radiasi terhadap sel imunologis kebanyakan secara tidak langsung melalui proses ionisasi.

Ion radikal yang terbentuk akibat radiasi pengion bersifat sangat reaktif sehingga sel imunologis mengalami berbagai

kelainan seperti stres metabolik, stres oksidatif, dan rusaknya struktur vital sel (DNA, protein dan membran sel). Berbagai kerusakan yang terjadi akibat radioterapi mengakibatkan sel imunologis mengalami stres. Sel imunologis yang stres akan menurun aktifitas dan kemampuannya dalam memproduksi sitokin. Radioterapi secara umum dapat menurunkan fungsi sistem imun humoral maupun seluler (Kentjono, 2005).

Selain radioterapi diberikan pula kemoterapi sebagai obat anti kanker yang mempunyai efek menghambat proliferasi dan menginduksi kematian sel kanker melalui mekanisme apoptosis. Disamping efek terapeutik, kemoterapi dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan yaitu mielosupresi dan dapat menimbulkan kerusakan sel imunologis yang berefek penurunan imunitas, terutama imunitas seluler (Kentjono, 2005). Selain menghambat pertumbuhan atau mematikan sel kanker, beberapa jenis sitostatika dapat meningkatkan kepekaan tumor terhadap radiasi. Ada berbagai macam sitostatika namun kebanyakan sebagai intinya adalah Cisplatin (Kentjono, 2006).

Pemberian sitostatika dapat pula mengakibatkan terjadinya neutropenia, febril neutropeni, trombositopeni dan mukositis. Penderita neutropenia dapat berlanjut menjadi sepsis. Kombinasi radio-kemoterapi memang dapat meningkatkan ketahanan hidup (survival) namun dijumpai pula kenaikan insidens sepsis (Kentjono, 2005).

Penatalaksanaan Sepsis/Syok Septik

Karena kerusakan endotel pembuluh darah pada sepsis merupakan proses inflamasi imunologi, maka penatalaksanaan sepsis adalah dengan pengobatan dasar (*basic support*), pemberian antibiotika, serta terapi suportif lainnya (misalkan : mempertahankan sirkulasi dan hemodinamik/perfusi jaringan agar didapatkan oksigenasi jaringan yang cukup) (Guntur, 2006). Dalam penanganan kasus sepsis, perawatan dapat dilakukan di ruang perawatan umum; namun untuk syok septik, direkomendasikan untuk dirawat di ruang perawatan intesif (Suharto, 2000).

***Pengobatan Dasar* (*Basic Support*)**

Perubahan dasar hemodinamika yang terjadi pada pasien sepsis adalah kelainan patologik arterial. Meskipun kadar katekolamin dalam darah pada sepsis meningkat, respon vaskuler terhadap stimulasi reseptor α-adrenergik nampaknya terganggu. Beberapa mediator (IL-1, TNF-α, dan komplemen) diduga bertanggung jawab terhadap mekanisme vasodilatasi tersebut. Disamping hal tersebut, kemungkinan lain sebagai penyebab adalah perubahan dalam metabolisme pembuluh darah sendiri. Penderita yang mengalami imunosupresi, baik oleh obat maupun penyakit, akan mempunyai prognosis lebih baik bila obat yang menyebabkan imunosupresi (kemoterapi) diturunkan dosisnya atau dihentikan. Ataupun bila penyakit dasarnya diobati.

Pemberian Oksigen

Secara umum tujuan dari resusitasi adalah memperbaiki oksigenasi pada jaringan atau sel. Resusitasi dilakukan secepatnya mencakup tindakan yang berhubungan dengan *airway* (A), *breathing* (B) dan *circulation* (C). Oksigen arterial diperiksa dengan *pulse* oksimetri atau dengan pemeriksaan gas darah. Oksigen diberikan melalui pipa nasal atau masker untuk mempertahankan saturasi oksigen arteri lebih dari 95%. Bila terjadi gagal nafas dilakukan intubasi dan ventilasi mekanik (Suharto, 2000).

Di Lab. Penyakit Paru FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, kausa gagal nafas akut/*acute respiratory distress syndrome* (ARDS) sebagian besar adalah akibat adanya sepsis baik oleh karena pneumonia yang terlambat terapinya maupun adanya eksaserbasi akut dari PPOK (Kabat, 2000). Menurut Kabat (2000) pada keadaan terjadi

ARDS mutlak ventilator harus dipakai, dengan tujuan untuk :

a. Membuat distensi alveoli secara maksimal agar kapasitas residual meningkat
b. *Maintenance* perfusi
c. Mengendalikan problem utama

Pada syok septik terjadi perubahan *preload*, *afterload*, frekuensi nadi dan kontraktilitas yang disertai paralisis tonus vena perifer. Terjadi pula perubahan mikrosirkulasi karena agregasi sel, disamping kerusakan endotel dan parenkim kapiler. Perubahan ini menghambat distribusi oksigen ke jaringan (Rehatta, 2000).

Pemberian oksigen 5-15 liter/menit, dengan target mendapatkan SaO2 90% atau PaO2 60 adalah memadai, oleh karena bila diberikan kadar yang tinggi akan dapat memperberat kerusakan paru (ARDS). Menurut Rehatta (2000) diperlukan ventilator dengan PEEP, disertai sedasi bahkan pelumpuh otot untuk menurunkan kebutuhan oksigen. Pemberian ventilasi bantuan ini dapat mencegah terjadinya atelektasis dan komplikasi lainnya.

Pengelolaan Cairan dan Volume replacement

Pengelolaan keseimbangan cairan dan elektrolit sangat penting pada pasien sepsis, terutama bila penderita mengalami syok. Pada keadaan sepsis dan syok septik, tubuh telah mengusahakan agar perfusi organ vital, terutama otak dan ginjal, tetap dipertahankan. Untuk itu tubuh mempertahankan aliran darah ke organ vital dengan mengadakan vasokonstriksi pembuluh viseral dan mengurangi aliran darah ke kulit. Apabila usaha mempertahankan perfusi organ gagal, tekanan arteri sentral akan menurun. Perlu dilakukan monitoring hemodinamik, antara lain dengan pemasangan kateter vena sentral. Pemasangan kateter vena sentral umumnya dilakukan untuk pembatasan cairan, bukan untuk menentukan optimalisasi terapi (Suharto, 2000).

Dalam pengelolaan penderita dengan sepsis, terutama pada penderita dengan syok yang mengancam, perlu dilakukan pemantauan ketat. Menurut Suharto (2000) khusus pada syok septik, konsensus direkomendasikan :

1. Cairan resusitasi segera diberikan dengan cairan yang ada
2. Cairan koloid lebih dianjurkan untuk resusitasi awal karena mempunyai efek hemodinamik segera
3. Infus cairan selanjutnya dapat memakai koloid atau kristaloid

a. Jenis cairan

Cairan diberikan untuk ekspansi volume cairan dan mempertahankan tekanan darah. Cairan tersebut dapat berupa : normal salin, *fresh frozen plasma*, albumin normal atau yang berkadar garam rendah, dan berbagai preparat *dextran*. Untuk resusitasi syok septik pilihannya adalah larutan kristaloid (misalnya normal salin) dan koloid (misalnya albumin dan bahan koloid sintetis lainnya). Cairan D5% hendaknya tidak dipakai sebagai resusitasi, karena ia akan disebar ke rongga intraseluler (Suharto, 2000; Guntur, 2006).

Pilihan cairan koloid atau kristaloid yang diberikan, dipertimbangkan atas berbagai pedoman untung rugi masing-masing cairan. Beberapa hal yang perlu menjadi pertimbangan dalam pemilihan cairan kristaloid atau koloid, yaitu (Suharto, 2000) :

1. Infus cairan koloid menghasilkan *colloid osmotic pressure* (COP), dengan demikian cairan koloid akan mempertahankan atau meningkatkan COP
2. Untuk volume yang sama, efek ekspansi cairan kristaloid lebih rendah dibanding koloid, dan efek

koloid lebih lama dibanding cairan kristaloid

3. Pemberian cairan kristaloid dapat berakibat penurunan COP yang merupakan predisposisi Edema paru. Jumlah cairan kristaloid dibanding koloid untuk menghasilkan end point yang sama adalah 3 kali jumlah koloid. Efek Edema perifer mengganggu oksigenasi jaringan
4. Cairan koloid lebih mudah mempertahankan stabilitas hemodinamik dibandingkan kristaloid
5. Cairan koloid lebih mahal. Bergantung sifat *physicochemical*, efek awal dan *plasma half life*.
6. Studi menunjukkan tidak ada perbedaan dalam efek cardiorespiratory
7. Beberapa larutan dikemukakan mempunyai potensial efek yang menguntungkan dibanding cairan yang lain
8. Umumnya albumin lebih mahal dibanding cairan sintetik

Hasil studi Henkeln dan Beez, yaitu bahwa cairan koloid adalah lebih efektif dibanding kristaloid, bahan koloid lebih persisten dalam rongga vaskuler dan mempunyai efek lebih lama (Suharto, 2000).

b. Cara dan jumlah pemberian

Tak ada petunjuk spesifik yang menyatakan jumlah dan kecepatan cairan pada penderita sepsis dan syok septik. Namun harus diperhatikan beberapa hal terkait dengan fakta bahwa penderita sepsis potensial mengalami hipovolemia akibat dari :

a. *intake* makanan dan minuman kurang selama sakit
b. demam akan berakibat perlunya cairan : tiap 1ºC akan meningkatkan kebutuhan cairan sejumlah 150 ml
c. adanya *capillary leak syndrome*

Pada syok septik, dianjurkan pemberian cairan bolus 1000 ml cairan kristaloid atau 500 ml koloid dalam 20-30 menit. Pemberian cairan berikutnya dilihat dari respon klinik, pemeriksaan auskultasi paru untuk mendengarkan rhonchi, pengukuran *ventricular filling pressure* dan bila mungkin penilaian oksigenasi. Cairan yang diberikan umumnya dianggap cukup bila dicapai tekanan darah sistolik 90 mmHg dengan disertai tanda klinik perbaikan perfusi *end organ*. Pada pasien tua atau dengan penyakit jantung iskemia atau penyakit serebro-vaskuler mungkin perlu tekanan darah > 100 mmHg.

Selain itu dapat dipertimbangkan pula pemberian transfusi darah. Hal ini dimaksudkan untuk meningkatkan kemampuan transport oksigen darah disamping mempertahankan volume intra vaskuler. Anemia dapat mengakibatkan gangguan transportasi ke jaringan. Transfusi diperlukan bila kadar hemoglobin kurang dari 8 g%. Apabila pasien dalam keadaan anemia dan juga hipotensi, tekanan vena sentralnya rendah, maka perlu diberikan *whole blood*. Bila ada perdarahan dan *consumptive koagulopathy*, *fresh frozen plasma* dapat diberikan.

c. Pemantauan

Di dalam ketidakpastian, maka petunjuk terbaik untuk evaluasi pemberian cairan adalah : status asam basa, keadaan status mental, perfusi kulit dan *urine flow* serta fungsi ginjal. Pemantauan cairan pada penderita sepsis adalah :

a. tekanan *pulmonary capillary wedge pressure* diusahakan antara 15-20 mmHg atau CVP antara 10-12 cm air

b. pemberian cairan yang cukup umumnya memerlukan pada awalnya sebanyak 1-1,5 liter dalam 1-2 jam. Setelah pemenuhan cairan cukup, diuretik dapat diberikan untuk mempertahankan urine output di atas 20 ml/jam untuk mencegah Edema paru.
c. Bila mean arterial pressure dapat mempertahankan urine output yang cukup, kesadaran yang baik, serta tidak ada keluhan dada; maka tidak perlu menaikkan tekanan darah ke tekanan normal.

Obat Vasopresin – Simpatomimetik Amin

Bila keadaan tak dapat diatasi dengan pemberian cairan saja, maka perlu diberi obat vasopresor, golongan simpatomimetik amin yang sering dipakai pada gangguan hemodinamik syok. Obat yang semula dipakai adalah epinefrin dan norepinefrin. Norepinefrin mempunyai efek vasokonstriktor kuat. Ekstravasasi di sekitar infus akan dapat berakibat nekrosis. Kedua obat ini dapat meningkatkan iritabilitas miokard. Alternatif obat yang lain adalah isoproterenol, dopamin dan dobutamin. Obat-obat tersebut mempunyai efek inotropik, dan melalui reseptor beta dapat memberikan efek meningkatkan perfusi jaringan. Dopamin mempunyai efek vasodilatasi renal, jantung dan serebral; menigkatkan tekanan sistolik dan denyut jantung; serta mengurangi aliran darah ke jaringan otot. Dibandingkan dopamin, dobutamin mempunyai efek chronotropik lebih kecil, sedangkan efek lainnya sama. Norepinefrin biasanya dipergunakan bila dopamin dan dobutamin tak berhasil meningkatkan tekanan darah sistemik.

Dosis yang dianjurkan adalah sebagai berikut (Setiawati, 1998) :

a. Dopamin : 2-25 mg/kg/menit di dalam cairan infus (Dextrose 5% atau normal salin) tiap 15-20 menit sampai tekanan sistolik lebih dari 90 mmHg, dan produksi urine lebih dari 30 ml/jam. Dopamin bila diberi dosis 5-10 mikrogram/kg/menit, mempunyai efek merangsang reseptor beta, sehingga meningkatkan dilatasi splanknik, renal dan serebral arteriol. Dosis yang lebih besar menyebabkan rangsang pada reseptor alfa dan menyebabkan vasokonstriksi yang dapat berakibat gangren.
b. Dobutamin : 2-25 mg/kg/menit, titrasi sama dengan dopamin. Dengan dosis 2-10 mg/kg/menit, akan bekerja primer pada reseptor beta adrenergik (β_1 dan β_2), berguna pada pasien dengan cardiac output rendah.
c. Isoproterenol : 5 mg/kg/menit, efek dilihat tiap 15-25 menit dan dosis diduakalikan bila perlu.

Simpatomimetik amin mempunyai efek lain, yakni pada saluran nafas/paru, gula darah dsb. Faktor kritis penting adalah pemberian cairan harus cukup. Bila cairan intravaskuler masih kurang maka vasodilatasi oleh beta adrenergik dapat berefek paradoksal, yaitu turunnya tekanan darah oleh karena turunnya volume intravaskuler (Setiawati, 1998; Suharto, 2000).

Pemberian Antibiotika

Antibiotika merupakan terapi utama pada penderita sepsis (Suharto, 2000; Guntur, 2006). Pemilihan antibiotika berdasarkan data empirik, oleh karena harus secepatnya diberikan. Antibiotika yang diberikan diharapkan yang mempunyai afinitas tinggi dengan kuman penyebabnya, sehingga dapat membunuh semua mikroorganisme penyebab baik gram positif maupun negatif. Bila perlu diberikan antibiotika yang berspektrum luas dan mepunyai efek bakterisidal cepat. Pemberian antibiotika satu jenis saja tidak dibenarkan pada keadaan sepsis yang berat. Dianjurkan kombinasi antibiotika yang rasional sesuai dengan hasil

kultur dan uji sensitifitas. Antibiotika yang biasanya diberikan secara empiris adalah Cefalosporin generasi III atau IV karena memiliki efek terhadap bakteri gram positif dan negatif. Juga dapat diberikan Cefalosporin dengan kombinasi β-laktam (Guntur, 2006). Menurut Kentjono (2005) untuk mencegah agar sepsis tidak jatuh dalam syok septik sebaiknya diberikan paling tidak dua obat, yaitu diantara antibiotika β-laktam selektif *high molecular weight* (HMW) PBP, aminoglikosida dan fluorokuinolon.

Terapi antibiotika empiris yang diberikan adalah yang berspektrum luas, bersifat bakterisidal, dengan dosis yang dapat mencapai kadar yang cukup (*therapeutic level*). Jangka waktu pemberian harus cukup, selama 7-14 hari, lebih lama bila ada infeksi persisten penyebab bakteremia. Diberikan 4-7 hari afebril, serta sumber infeksi harus diberantas (Suharto, 2000). Menurut Guntur (2006) bila curiga sumber sepsis dari paru (pneumonia, PPOK) maka dapatdiberikan Ceftriaxone atau Cefepime selama 2 minggu.

Namun ternyata antibiotika β-laktam dan beberapa antibiotika non β-laktam diduga berperan pula dalam pelepasan endotoksin bebas ke plasma *host*. Sebagian besar dari obat antibiotika yang dilaporkan dapat menginduksi pelepasan sejumlah besar fragmen endotoksin bakterial bebas, juga merupakan antibiotika *penicillin binding protein* (PBP)-3-*specific* β-lactam. Akibatnya, obat tersebut menghambat pembentukan septum (*cross-walls*) menyebabkan negatif non-septa atau sel bulat besar dengan banyak septum (sel multisepta) dari kokus gram positif. Bentuk bakteri seperti ini disebut sebagai filamen. Sedangkan inhibisi fungsi PBP-1 akan menyebabkan lisis bakteri dengan cepat, sedangkan inhibisi dari fungsi PBP-2 menyebabkan pembentukan sel tak tumbuh (*non-growing*), rapuh dan bentuknya sferis yang disebut sferoplas. Bakteri/sel filamen melepaskan lebih banyak endotoksin dari pada sferoplas. Pada konsentrasi antibiotika yang meningkat, dinding sel bakteri menjadi makin tak beraturandan menunjukkan area diskontinuitas (bleb) yang pada akhirnya mengakibatkan lisis dari filamen. Filamen juga berpotensi terbelah menjadi basilus normal yang kembali pada laju pertumbuhan normal, sekitar 2 jam setelah penghentian antibiotika (Kentjono, 2005).

Antibiotika bekterisidal yang bekerja pada dinding sel diduga melepaskan lebih banyak isi sel, termasuk endotoksin, dibandingkan dengan antibiotika bakterisidal yang bekerja pada ribosom atau antibiotika bakteriostatik yang membiarkan dinding sel utuh. Antibiotika β-laktam yang menyebabkan pembentukan sel non-genomik bulat (sferoplas) pada sel yang bertahan hidup, tidak menghasilkan endotoksin yang begitu tinggi. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa lisis sel bakteri dan pelepasan endotoksin yang mendadak dari bakteri yang terpapar antibiotika dapat memicu kondisi syok septik. Meskipun demikian kuantitas endotoksin yang dibebaskan atau konsentrasi sitokin yang terinduksi bergantung pada dosis antibiotika β-laktam dan dominasi pembentukan filamen ataukah sferoplas.

Menurut Morikawa dkk (dikutip Suharto, 2000) obat antibiotika yang mempunyai pengaruh terhadap proses imunologis, seperti fosfomisin dan clarithromycin, mungkin dapat memberi harapan. Antibiotika tersebut pada percobaan in vitro dapat memodulasi reaksi inflamasi, dengan menurunkan produksi TNF-α oleh rangsangan endotoksin.

Menurut Wheeler dan Bernard pada tahun 1999 (dikutip Suharto, 2000), obat antimikrobial adalah perlu, tetapi tidak cukup. Secara paradoksal, antibiotika dapat mempresipitasi sepsis dengan terlepasnya produk mikrobial. Dijumpai 10 pasien yang tidak mendapat antibiotika secara

semestinya, dan mortalistasnya adalah 10-15% lebih tinggi dibanding yang mendapat antibiotika tepat. Adanya infeksi yang tersembunyi, organisme yang jarang, *antibiotic resistant microorganism*, *polymicrobial infection* menjadikan lebih sulitnya mengatasi komplikasi.

Namun hasil akhir seringkali bergantung pada bagaimana mengkoreksi faktor predisposisi infeksi. Pemakaian obat terhadap kuman gram negatif menunjukkan hasil yang baik. Disamping antibiotika, keberhasilan dipengaruhi oleh : lebih agresifnya pendekatan diagnosis dan memulainya terapi, serta perbaikan *overall supportif care* dan tindakan tambahan. Kecenderungan adalah memberikan empiris *broad spectrum*, bahaya resistensi dan *drug toxicity* (Suharto, 2000).

Terapi Suportif

Imunonutrisi

Imunonutrisi adalah kumpulan beberapa nutrien spesifik seperti arginin, glutamin, nukleotida dan asam lemak omega 3, yang diberikan sendiri atau kombinasi yang memiliki pengaruh terhadap parameter imunologi dan inflamasi yang telah terbukti secara klinis dan laboratoris.

Kelainan respon imun GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) memberikan kontribusi adanya disfungsi intestinum (usus halus) dalam keadaan sepsis. Dalam suatu penelitian terhadap penderita sepsis yang diberikan imunonutrisi dibandingkan dengan kelompok kontrol (penderita sepsis yang tidak diberikan imunonutrisi) didapatkan perbedaan yang bermakna. Pada penderita sepsis yang diberikan imunonutrisi terjadi perkembangan penyakit yang membaik, terjadi penurunan komplikasi, jangka waktu perawatan dan kematian (Guntur, 2006).

Kortikosteroid

Terapi kortikosteroid masih merupakan perdebatan. Beberapa peneliti mengatakan bermanfaat tetapi dengan dosis yang adekuat. Kortikosteroid dikatakan dapat memperbaiki gejala klinis sebab dapat menghambat peran mediator (prostaglandin, leukotrien) dan sitokin IL-1 dan TNF-α. Namun sebaiknya tidak diberikan pada penderita yang mengalami syok septik (Guntur, 2006). Suatu penelitian menunjukkan manfaat pemberian metil prednisolon 30 mg/kg atau deksametason 2 mg/kg dapat memulihkan syok pada sejumlah pasien. Namun secara umum mortalitas mereka sama dengan kelompok tanpa steroid, bahkan dengan pemberian steroid dapat mengakibatkan kejadian superinfeksi (Suharto, 2000).

Obat Lain

Pemberian inhibitor siklooksigenase, misalkan ibuprofen, dapat menekan produksi metabolit asam arakidonat (tromboksan, prostasiklin dan prostaglandin E2). Dengan ditekannya metabolit tersebut maka akan terjadi perbaikan pada penderita dengan turunnya suhu, berkurangnya denyut jantung serta membaiknya ventilasi dan *lactic acidosis* (Suharto, 2000).

Dengan menggunakan penatalaksanaan sepsis seperti di atas diharapkan memberikan kesembuhan yang cukup baik. Tetapi pada kenyataannya masih banyak kegagalan. Faktor yang sering menyebabkan terjadinya kegagalan antara lain (Guntur, 2006) :

1. Berat tidaknya derajat penyakit dasar pada saat sepsis terutama pada penderita sepsis yang mempunyai penyakit dasar *immunocompromised* (AIDS, Diabetes Melitus, sirosis hepatis, gagal ginjal kronis dan usia lanjut)
2. Keterlambatan mendiagnosis sepsis sehingga terjadinya keterlambatan dalam melaksanakan terapi

3. Derajat sepsis pada saat penderita datang di rumah sakit
4. Sarana rumah sakit yang belum merata
5. Tidak terjangkaunya harga obat-obatan yang digunakan.

RINGKASAN

SIRS/Sepsis dan syok septik dapat terjadi pada penderita tumor ganas kepala dan leher yang disebabkan kondisi imun yang menurun (*immunocompromised*). Hal ini dapat disebabkan karena penyakitnya dan karena faktor pengobatan yang kurang tepat, sehingga penderita mudah terkena infeksi yang dapat berlanjut menjadi sepsis bahkan syok septik.

Patogenesis SIRS/sepsis terutama disebabkan adanya pelepasan endotoksin bakteri secara masif dan tidak terprediksi dalam sirkulasi dan jaringan. Terapi SIRS/sepsis dan syok septik adalah pengobatan dasar (*basic support*), pemberian antibiotika, serta terapi suportif lainnya. Antibiotika diberikan secara rasional berdasarkan percobaan empirik dan kultur kepekaan. Selain itu juga diberikan kombinasi antara antibiotika β-laktam dan kombinasi β-laktam - β-laktamase inhibitor, aminoglikosida dan kuinolon. Pemberian kombinasi diharapkan agar didapatkan mekanisme kerja yang sinergis dan konsentrasi yang adekuat di dalam darah, khususnya di jaringan yang merupakan sumber infeksi.

Beberapa faktor penyebab kegagalan terapi, antara lain beratnya penyakit dasar, keterlambatan diagnosis, derajat sepsis, sarana rumah sakit yang belum merata dan mahalnya harga obat-obatan yang digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

Ashariati, A. 2000, 'Clinical Emergencies in Medical Oncology' dalam : *Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XV*. Laboratorium SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unair – RSUD Dr. Soetomo. Surabaya, hal. 3-15.

Filbin, M.A. & Stapczynski, J.S. 2006, 'Shock, Septic' available at : www.emedicine. com/emerg/topic 533 .htm. waktu akses 2 Oktober 2006, 15:03.

Guntur. 2006, 'Sepsis' dalam : *SIRS & Sepsis (Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan)*, ed., D.A. Prasetyo, Y.S. Sutanto. Sebelas Maret University Press. Surakarta, hal. 1-13.

Kabat. 2000, 'Acute Respiratory Failure' dalam : *Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XV*. Laboratorium SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unair – RSUD Dr. Soetomo. Surabaya, hal. 127-41.

Kentjono, W.A. 2005, 'SIRS-Sepsis pada Penderita Karsinoma Nasofaring pasca Radioterapi dan Kemoterapi'. Bagian/SMF THT FK Unair/RSUD Dr. Soetomo. Surabaya.

Martoprawiro, S.S., Sandhika, W., Fauziah, D. 2002, 'Aspek Patologi Tumor THT-Kepala Leher' dalam : *Perkembangan Terkini Diagnosis dan Penatalaksanaan Tumor Ganas THT-KL*. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan III Ilmu Penyakit THT-KL, ed., Mulyarjo, S. Soedjak, Wisnubroto, S. Harmadji, R. Hasanusi, Artono. Lab/SMF Ilmu Penyakit THT FK Unair/RSUD Dr. Soetomo. Surabaya, hal. 9-37.

Mulyarjo. 2002, 'Diagnosis dan Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring' dalam : *Perkembangan Terkini Diagnosis dan Penatalaksanaan Tumor Ganas THT-KL*. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan III Ilmu Penyakit THT-KL, ed., Mulyarjo, S. Soedjak, Wisnubroto, S. Harmadji, R. Hasanusi, Artono. Lab/SMF Ilmu

Penyakit THT FK Unair/RSUD Dr. Soetomo. Surabaya, hal. 38-48.

Rehatta, N.M. 2000, 'Penatalaksanaan Terapi Oksigen & Ventilasi pada Keadaan Syok' dalam : *Update on Shock*. Pertemuan Ilmiah Terpadu I, ed. Suharto, A. Abadi, N.M. Rehatta, T. Ontoseno. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya, hal. 192.

Setiawati, A. 1998, 'Adrenergik' dalam : Farmakologi dan Terapi. Edisi ke-4. Eds. S.G. Ganiswara, R. Setiabudy, F.D. Suyatna, Purwantyastuti, Nafrialdy. Gaya Baru. Jakarta, hal. 57-76.

Sharma, S. & Mink, S. 2006, 'Septic Shock' available at : www.emedicine.com/MED/topic2101.htm. waktu akses 2 Oktober 2006, 14:30.

Suharto a. 2000, 'Patofisiologi Syok Septik' dalam : *Update on Shock*. Pertemuan Ilmiah Terpadu I, ed. Suharto, A. Abadi, N.M. Rehatta, T. Ontoseno. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya, hal. 57-67.

Suharto. 2000, 'Tatalaksana Syok Septik' dalam : *Update on Shock*. Pertemuan Ilmiah Terpadu I, ed. Suharto, A. Abadi, N.M. Rehatta, T. Ontoseno. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya, hal. 173-86.

Sukardja, IDG. 2000, 'Klinik Tumor' dalam : Onkologi Klinik, ed. IDG Sukardja, Airlangga University Press. Surabaya, hal. 158-62.

Suryohudoyo, P. 2000, 'Perubahan Molekuler Akibat Syok' dalam : *Update on Shock*. Pertemuan Ilmiah Terpadu I, ed. Suharto, A. Abadi, N.M. Rehatta, T. Ontoseno. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya, hal. 1-10.