

## Tatalaksana Pasien Sepsis dengan Sindroma Cushing Iatrogenik Eksogen

### *Management of Sepsis Patient with Exogen Iatrogenic Cushing Syndrome*

Ardiyan<sup>✉\*</sup>, Dita Aditianingsih<sup>\*\*</sup>

\*<sup>1</sup>SMF Anestesi dan Perawatan Intensif Pascabedah, Rumah Sakit Pusat Jantung Nasional dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta

\*\*Departemen Anestesi dan Terapi Intensif FKUI - Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>✉</sup>Correspondence/ Korespondensi : [arbyan@gmail.com](mailto:arbyan@gmail.com)

### **ABSTRACK**

*Sepsis is a life-threatening organ dysfunction due to an imbalance of the body's response to infection. Susceptibility to severe infection in patients with autoimmune or immunocompromised diseases is due to drug consumption and therapy. Giving or using high doses of corticosteroids such as hypercortisolism or Cushing's syndrome increases susceptibility to infection. Immunocompromised patients are at high risk of pathogen infection as well as opportunistic infections by virulent microorganisms. Infection is a predisposing factor for increased systemic compromise response in sepsis and septic shock conditions. This case reports a 24-year-old patient with sepsis due to pneumonia exacerbated by Cushing iatrogenic syndrome due to long-lasting steroids, resulting in poor treatment and poor prognosis.*

**Keywords:** *Sepsis; Immunocompromised; iatrogenic Cushing syndrome*

### **ABSTRAK**

*Sepsis adalah disfungsi organ mengancam nyawa akibat ketidakseimbangan respon tubuh terhadap infeksi. Kerentanan terhadap infeksi berat pada penderita penyakit autoimun maupun immunokompromais disebabkan konsumsi obat dan terapi yang dijalani. Pemberian atau penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dan lama seperti hiperkortisolisme atau sindrom Cushing meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Pasien immunokompromis berisiko tinggi mengalami infeksi patogen serta infeksi oportunistik oleh mikroorganisme virulen. Infeksi merupakan faktor predisposisi terjadinya peningkatan respon kompromi sistemik tubuh dalam kondisi sepsis dan syok sepsis. Kasus ini melaporkan seorang pasien berusia 24 tahun dengan sepsis akibat pneumonia yang diperberat oleh sindroma Cushing iatrogenik akibat steroid yang dikonsumsi dalam waktu lama, menyebabkan sulitnya perawatan serta prognosis yang buruk.*

**Kata Kunci:** *Sepsis; immunokompromais; sindroma Cushing iatrogenik*

## PENDAHULUAN

Sepsis adalah disfungsi organ mengancam nyawa akibat ketidakseimbangan respon tubuh terhadap infeksi. Beberapa studi membuktikan sepsis merupakan penyebab utama kematian pasien kritis di dunia. Sepsis berkembang menjadi syok sepsis, yaitu hipotensi menetap disebabkan sepsis meski telah mendapat resusitasi cairan adekuat.<sup>1</sup>

Kerentanan terhadap infeksi berat pada penderita penyakit autoimun maupun immunokompromais disebabkan konsumsi obat dan terapi yang dijalani. Pemberian atau penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dan lama seperti hiperkortisolisme atau sindrom *Cushing* meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Hal ini disebabkan konsumsi kortikosteroid dosis tinggi dan lama mempengaruhi respon tubuh terhadap mikroorganisme yakni menurunkan respon inflamasi, menurunkan respon sel efektor sel dimediasi imunitas, lisis folikel limfoid, dan penurunan sintesis immunoglobulin.<sup>3</sup>

Pasien immunokompromis berisiko tinggi mengalami infeksi patogen serta infeksi oportunistik oleh mikroorganisme virulen. Infeksi merupakan faktor predisposisi terjadinya peningkatan respon kompromi sistemik tubuh dalam kondisi sepsis dan syok sepsis. Keadaan ini mengkhawatirkan dimana pasien dirawat di ICU karena menderita infeksi berat.<sup>4,5</sup>

Berbagai penelitian melaporkan pasien yang terinfeksi bakteri dalam perawatan rumah sakit memiliki prognosis berat serta perawatan lebih lama dibandingkan penderita infeksi lain

disertai peningkatan angka morbiditas dan mortalitas.<sup>5</sup>

## ILUSTRASI KASUS

Laki-laki, 24 tahun, masuk Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPNKM) dengan sesak nafas dua hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan batuk disertai dahak produktif, kental, kekuningan, disertai demam. Riwayat konsumsi obat kortikosteroid deksametason selama satu tahun karena keluhan gatal-gatal di seluruh tubuh tanpa konsultasi dokter .

### Pemeriksaan Fisik

Keadaan umum kesadaran gelisah, kontak inadeguat, *Glasgow Coma Scale* (GCS) E4M6V3, pupil isokor dengan diameter 3 mm, refleks reaktif bilateral. Tekanan darah 140-180/mmHg, laju nadi 120-150 kali/menit, laju nafas 28-32 kali/menit, suhu 36°-37,5<sup>0</sup> C, saturasi pulsasi arteri 92-95% dengan *Non Rebreathing Mask* 12 liter/menit. Berat badan 87 kg, tinggi badan 160 cm (Nilai Indeks Masa Tubuh = 31.2 = obesitas), bentuk wajah bulat (kesan *moonface*), leher pendek. Sklera tidak ikterik. Pada auskultasi paru bunyi nafas vesikuler, ronki basah kasar bilateral, tidak terdapat mengi. Auskultasi jantung bunyi jantung 1 dan 2 reguler, tidak terdapat pirau dan irama derap. Abdomen membuncit, hepar dan lien tidak teraba dan bising usus normal. Terdapat striae dan edema ekstremitas serta lesi keputihan pada lipat paha. Tidak ada tanda rangsang meningeal, kelumpuhan saraf kranial maupun kelumpuhan motorik. Refleks fisiologis intak, refleks patologis Babinski negatif. Pemeriksaan

saraf sensorik dan otonom tidak terdapat kelainan.

### **Pemeriksaan Penunjang**

Pemeriksaan laboratorium: Hb 12,3 g/dL, hematokrit 37,1%, leukosit 18.000/ $\mu$ l, trombosit 117.000/ $\mu$ l, hitung jenis 1/0/11/57/30/1, LED 15, Laktat 2,2 mmol/L, procalcitonin 454,70 ng/ml, natrium 125 mmol/L, kalium 5,5 mmol/L, klorida 95 mmol/L, ureum 22 mg/dl, kreatinin 0,96 mg/dl, GDS 146, SGOT/SGPT 188/318 bil total/direk/indirek 1,54/1,12/0,42. HIV non reaktif. HbsAg negatif. Analisa gas darah arteri (AGDa): pH 7.49, PaO<sub>2</sub> 101.8, PaCO<sub>2</sub> 22.7, Base excess -17.6, Saturasi oksigen 97% dengan terapi sungkup nonrebreathing 12 liter per menit. Rontgen thoraks: kesan infiltrat kedua lapang paru. Gambaran ekokardiografi: didapatkan gambaran irama sinus, takikardia dengan laju QRS  $\pm$ 130x/menit, tidak didapatkan gelombang Q patologis, perubahan segmen S-T, inversi gelombang T ataupun hiperakut gelombang T. Pemeriksaan KOH ditemukan hifa panjang. Berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang, ditegakkan diagnosis sepsis ec CAP (pnemonia komunitas), dengan sindroma Cushing ec susp insufisiensi hiperfungsi adrenal DD/iatrogenik, riwayat penurunan kesadaran ec ensefalopati sepsis DD/ hipoksik induced ensefalopati.

### **Terapi**

Terapi non medikamentosa berupa posisi semi fowler, oksigen sungkup nonrebreathing 12 liter/menit, infus Ringer laktat 500 ml/3 jam pertama lanjut 500 ml/24 jam, terpasang selang nasogastrik dan kateter urin. Terapi medikamentosa antibiotika Meropenem

3x1 gram intravena, ketokenazol cream 2 kali per hari pada lesi kulit, Paracetamol intravena 3x1 gram, koreksi hiponatremia dan hiperkalemia. Pasien direncanakan menjalani perawatan intensif di ruang ICU, tetapi pasien dan keluarga menolak.

### **Perawatan hari ke-2 IGD**

Kesadaran mulai menurun (GCS E3M4V3), hemodinamik dengan tekanan darah 120/70 mmHg, frekuensi nadi 125 kali per menit, frekuensi nafas 32 kali per menit, suhu 37<sup>0</sup>Celsius, saturasi perifer oksigen 94% dengan sungkup nonrebreathing 12 liter per menit. Dilakukan pemeriksaan CT scan kepala dengan hasil tidak terdapat perdarahan maupun lesi iskemik serta SOL. Pasien diedukasi kembali untuk rencana perawatan di ruang ICU tetapi keluarga masih menolak.

### **Perawatan hari ke-3 IGD**

Kondisi pasien semakin berat, kesadaran makin menurun (GCS E3M4V2), saturasi oksigen 90-93%, hemodinamik dengan tekanan darah 110-120/60-70 mmHg, frekuensi nadi 130 kali per menit, frekuensi nafas 35 kali per menit, suhu 37<sup>0</sup>Celsius, saturasi perifer oksigen 93-94% dengan sungkup nonrebreathing 15 liter per menit. Pemeriksaan AGDa didapatkan hasil pH 7,414/PaCO<sub>2</sub> 27,9/PaO<sub>2</sub> 111,4/BE -11,4/HCO<sub>3</sub> 18,3/ Saturasi O<sub>2</sub> 94%, dilakukan penjelasan keluarga untuk dirawat di ICU, keluarga setuju untuk perawatan di ruang ICU dengan segala resiko dan komplikasinya. Dilakukan intubasi oleh tim anestesi dan diberikan ventilasi mekanik, pola napas *pressure control* 16 *respiratory rate* 14, *PEEP* 7, FiO<sub>2</sub> 70%. Antibiotika ditambahkan Levofloxacin 1x

750 mg iv. Kemudian pasien dipindahkan ke ruang perawatan ICU.

**Perawatan ICU**

**Perawatan di ICU Hari Ke 1**

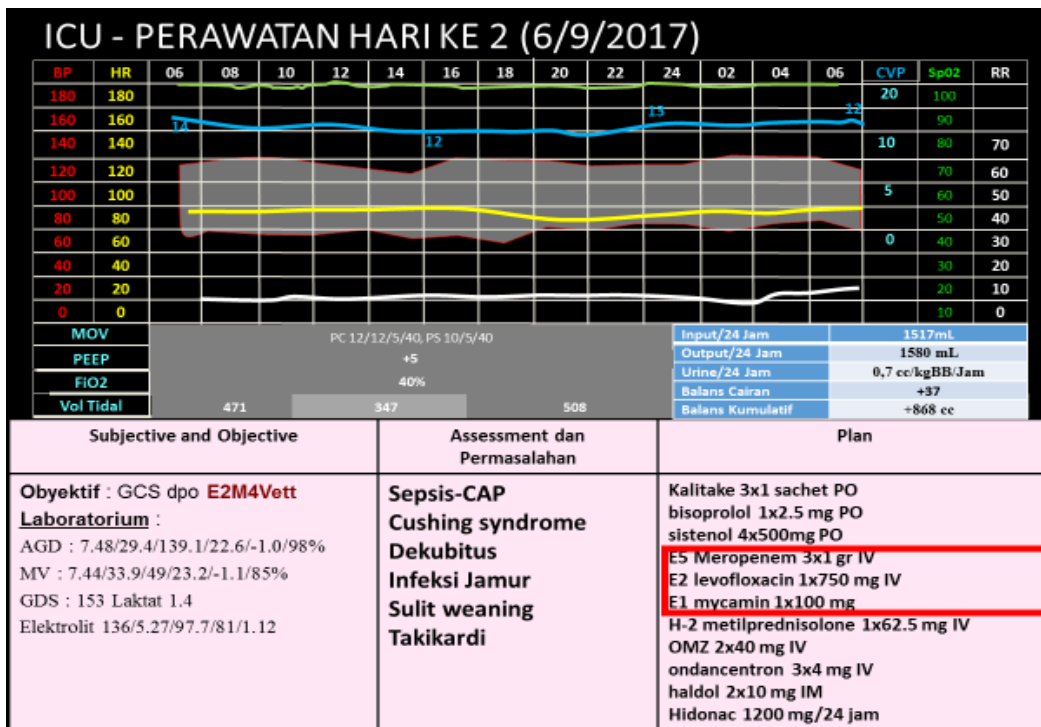
Pasien masuk ICU dengan kondisi tersedasi, tekanan darah 100-120/60-70

mmHg, pola napas *pressure control* 16 *respiratory rate* 14, *PEEP* 7, *FiO2* 60%. Hemodinamik stabil, produksi urin spontan 0,6 cc/kgbb/jam dengan balance +831 ml. Hasil pemeriksaan penunjang DPL 10.1/30,9/12.06/105.000 Procalcitonim 303 ng/ml, laktat 1,3, CO2 gap 3,5.

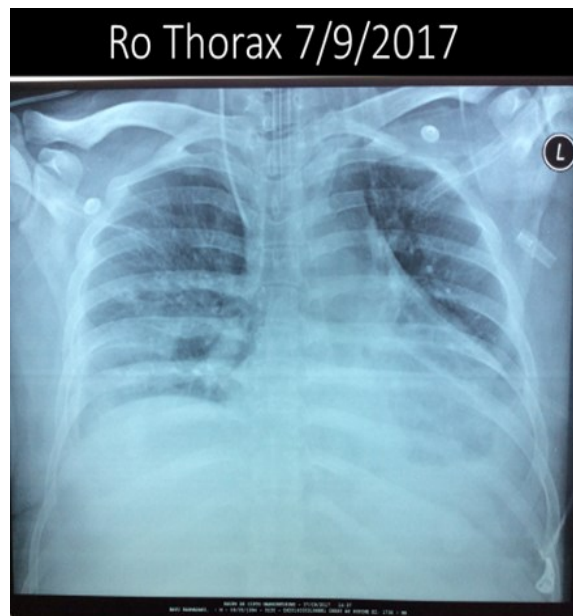
Score	Nilai
<b>Apache II</b>	<b>6.0</b> <9 predict mortality below 33% in one study
<b>SOFA Score</b>	<b>3 points</b> An initial SOFA score <9 predicted a mortality < 33%.
<b>CPIS</b>	<b>4 points</b> If the clinical suspicion for VAP is LOW, do NOT culture sputum. Evaluate for other potential sources of infection. If the clinical suspicion for VAP is HIGH, perform bronchoalveolar lavage (BAL) or mini-BAL.
<b>CAM-ICU (Skor Delirium)</b>	<b>CAM-ICU negative</b> Delirium absent.
<b>Palliative Prognostic Scoring</b>	<b>PPI Score: 3.5</b> Survival estimates: <b>≥ 3 weeks</b> If PPI >6, survival is less than 3 weeks (Sensitivity – 80 %; Specificity – 85 %)
<b>PaO2/FiO2 Ratio</b>	287,5 Mild ARDS with 27% Predicted Mortality

**Gambar 1.** Skoring dan parameter hari perawatan-1 di ICU

Pada perawatan hari ke2 ICU, kesadaran tersedasi, hemodinamik stabil, cenderung takikardia, suhu 34,7 -35,8 derajat celsius, tekanan vena sentral 5-9cm H<sub>2</sub>O, dalam ventilasi mekanik kontrol. Hasil pemeriksaan urinalisa ditemukan sel ragi (+) dan pseudohifa (+). Pasien mendapat tambahan terapi anti jamur mycafungin 1x100 mg intravena, Bisoprolol 1x2,5 mg oral, calcium polystyrene sulfonat 3x1 sachet, Sistenol 4x1 tablet, Haloperidol 2x10 mg oral, inhalasi Nacetylsistein 1200 mg per 24 jam.



Gambar 2. Observasi harian dan terapi pasien saat perawatan hari 1-2 ICU



Gambar 3. Hasil pemeriksaan CxRay hari ke 3 ICU

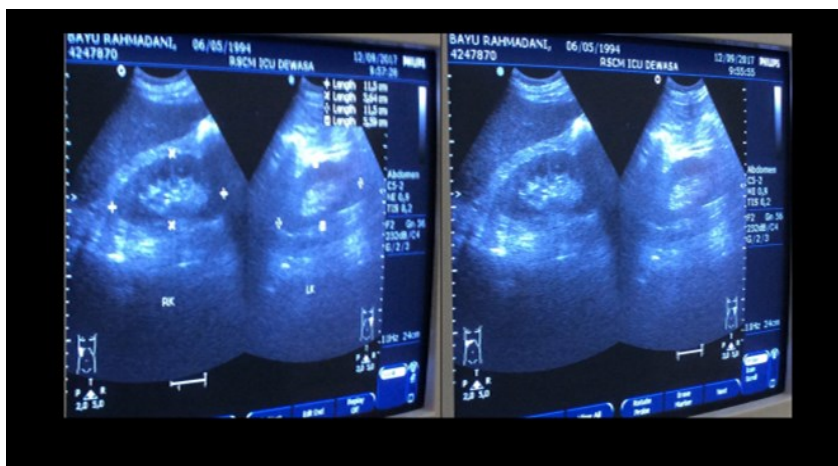
**Perawatan di ICU Hari Ke 4**

Pada perawatan hari ke-4 ICU, kesadaran gelisah, hemodinamik stabil, takikardia, suhu 36,6-37 derajat celsius, tekanan vena sentral 7-11 cm H2O dalam ventilasi mekanik SIMV 10/12/5/40%. Produksi urin spontan 0,75 cc/kgbb/jam dengan balance -196 cc, balans kumulatif -540 cc. Hasil pemeriksaan penunjang

DPL 8.8/26.8/14.780/152.000 Procalcitonin 39,13 ng/ml, laktat 2,2, CO2 gap 3,4. Kadar kortisol pagi 23.36 (4.3-22.4). Hasil pemeriksaan ultrasonografi abdomen dan ginjal dalam batas normal. Diberikan terapi Furosemide drip intravena 2mg/ jam. Hasil kultur sputum kuman batang gram negatif Acinetobacter baumannii anitratus, antibiotika diputuskan diganti Tigacyclin.



**Gambar 4.** Penilaian hemodinamik dengan kardiometri



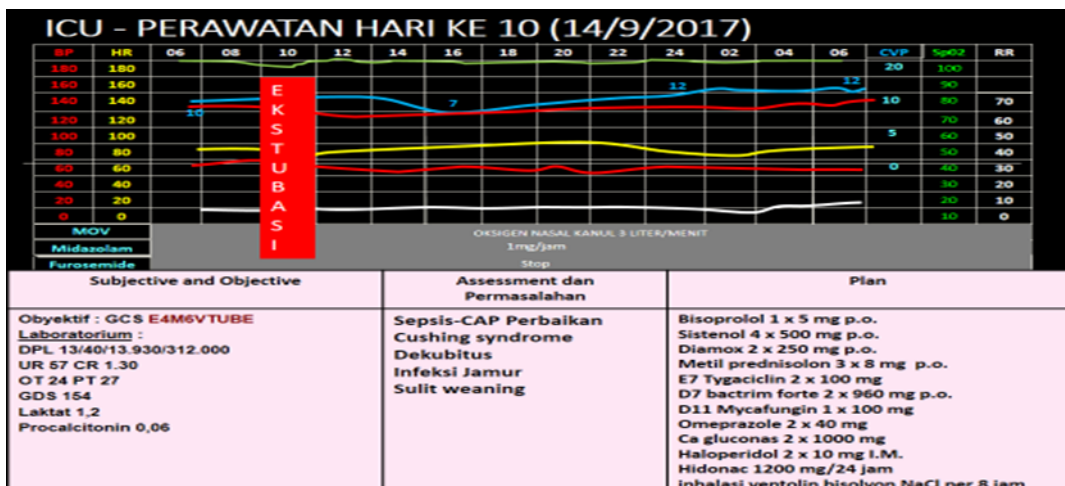
**Gambar 5.** Hasil ultrasonografi abdomen dan ginjal



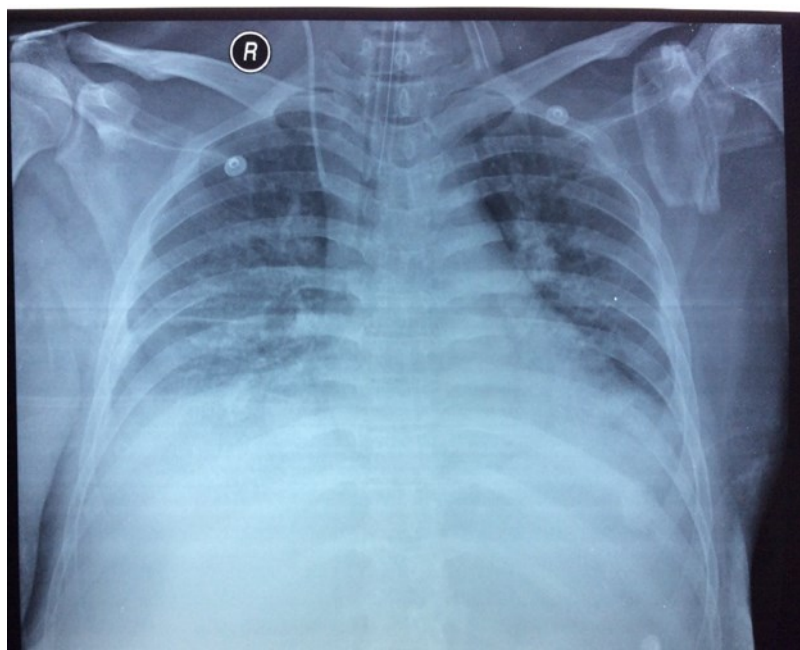
**Perawatan Hari ke- 10 di ICU**

Perawatan hari ke 10 pasien kompos mentis, kontak adekuat, hemodinamik stabil, tekanan vena sentral 7-9 cm H<sub>2</sub>O, suhu 35-36,8 derajat celsius dengan pola nafas PS 8/5/40%, hasil analisa gas darah

arteri 7.43/33.3/154.4/0.5/22.4/99.3%, analisa gas darah vena 7.48/37.7/42.5/5.1/28.7/81.5, DPL 13.3/39.5/13.220/321.000, laktat 1,2 Procalcitonin 0,06 CO<sub>2</sub> gap 4,4. Pada pukul 10.00 dilakukan ekstubasi

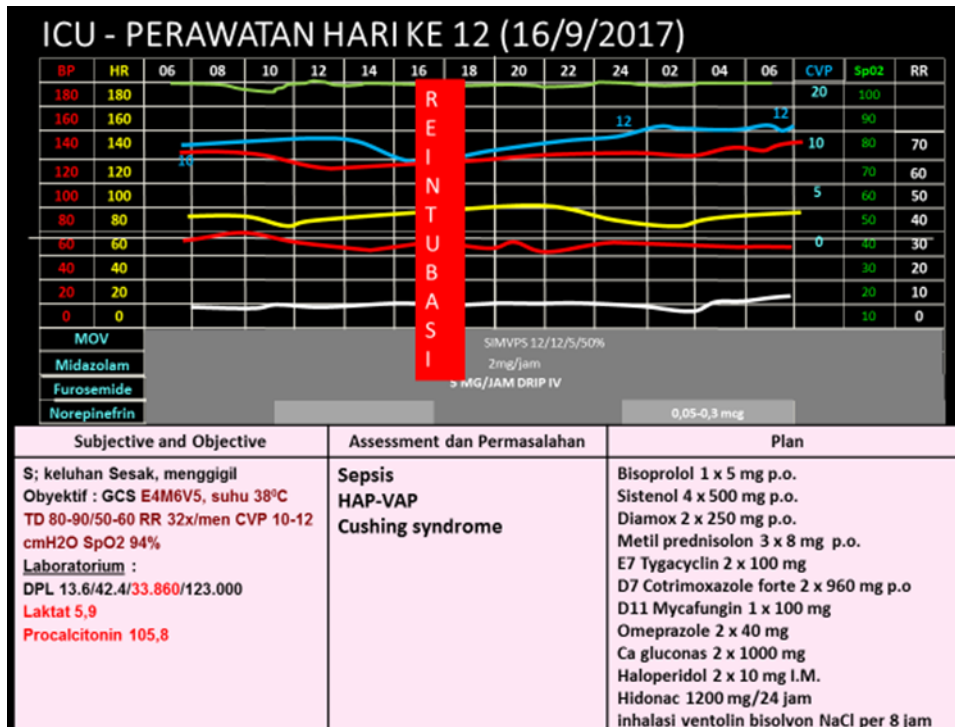


Gambar 6. Observasi harian perawatan ICU hari ke-10



Gambar 7. Pemeriksaan Xray hari ke-10 tgl 14/9/17

Perawatan Hari ke-12 di ICU



Gambar 8. Observasi harian perawatan ICU hari ke-12

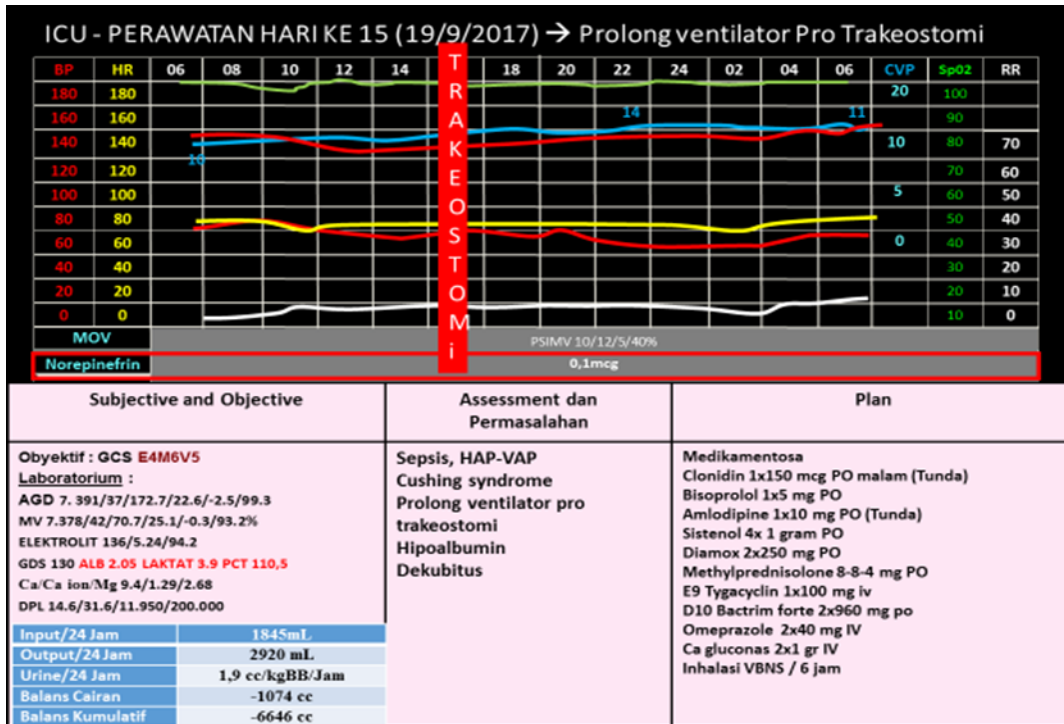
Pada perawatan hari ke 12, pasien kembali gelisah, sesak nafas, kontak tidak adekuat, hemodinamik tidak stabil, takikardia, takipnea, diberikan cairan kristaloid 300 cc, kemudian diberikan

terapi norepinefrin dosis titrasi 0,1-0,3 mcg/kg/menit, dilakukan intubasi dan support ventilasi mekanik.

<b>Echocardiography</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-LVH septum</li> <li>-Global normokinetik</li> <li>-Katup jantung baik</li> <li>-Fungsi sistolik LV dan RV baik</li> <li>-Disfungsi diastolic LV grade I</li> <li>-Trombus (-)</li> <li>-PE (-)</li> </ul>
-------------------------	---



Perawatan ICU hari ke 15

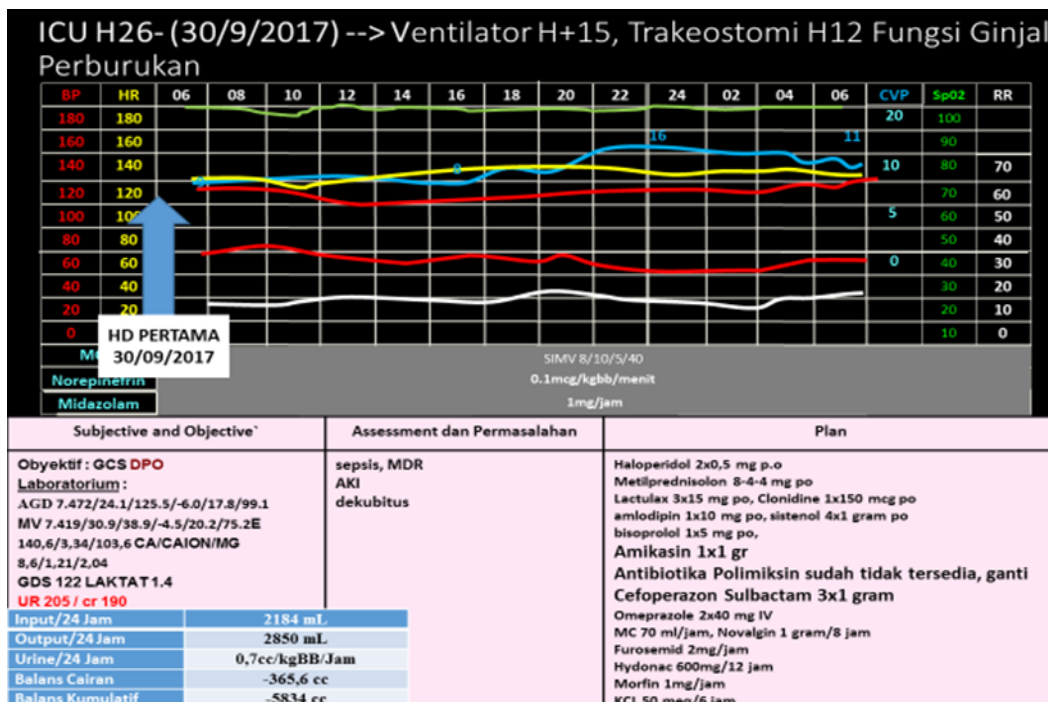


Gambar 9. Observasi harian hari ke-15 perawatan ICU

Score	Nilai
Apache II	<b>28.0 points</b> 51% estimated non-operative mortality in one study.
SOFA Score	<b>9 points</b> An initial SOFA score of 9-11 predicted a mortality 40-50%.
CPIS	<b>7 points</b> Perform bronchoalveolar lavage (BAL) or mini-BAL.
CAM-ICU (Skor Delirium)	<b>CAM-ICU positive</b> Delirium present.
Palliative Prognostic Scoring	PPI Score: <b>3.5</b> Survival estimates: <b>≥ 3 weeks</b> If PPI >6, survival is less than 3 weeks (Sensitivity – 80 %; Specificity – 85 %)
PaO2/FiO2 Ratio	250 Mild ARDS with 27% Predicted Mortality

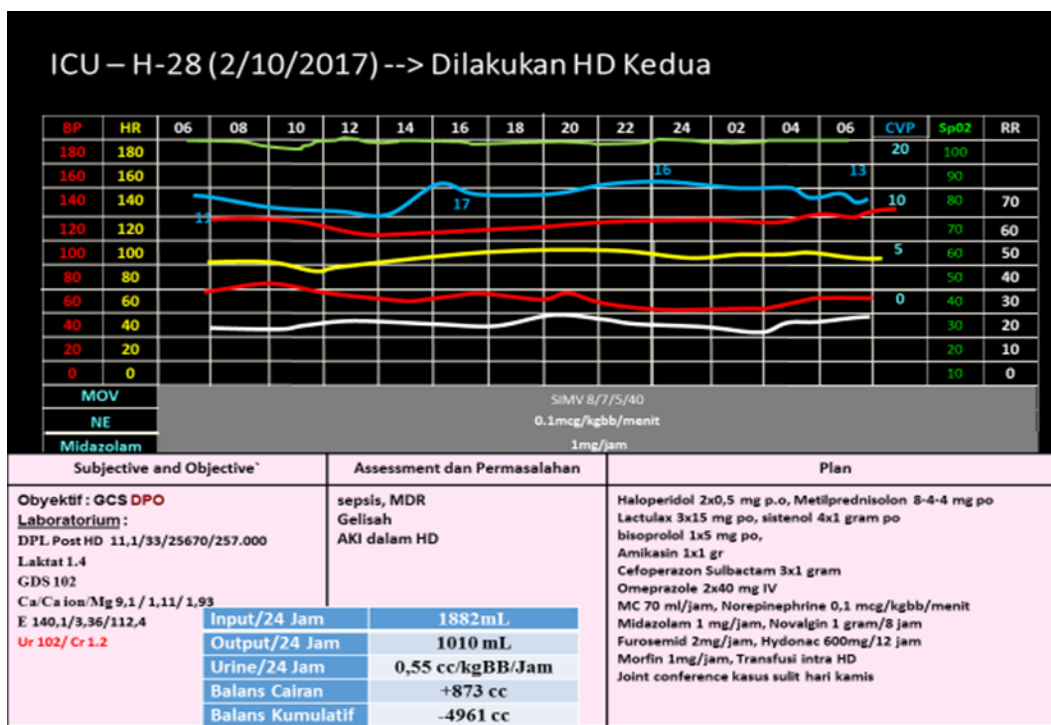
Gambar 10. Skor prognosis pasien

Perawatan Hari ke-26 di ICU



Gambar 11. Observasi harian perawatan ICU hari ke 26

Perawatan Hari ke-28 ICU



Gambar 12. Observasi harian perawatan ICU hari ke-28

Score	Nilai
Apache II	<b>28.0 points</b> 51% estimated non-operative mortality in one study.
SOFA Score	<b>9 points</b> An initial SOFA score of 9-11 predicted a mortality 40-50%.
CPIS	<b>7 points</b> Perform bronchoalveolar lavage (BAL) or mini-BAL.
CAM-ICU (Skor Delirium)	<b>CAM-ICU positive</b> Delirium present.
Palliative Prognostic Scoring	PPI Score: <b>3.5</b> Survival estimates: <b>≥ 3 weeks</b> If PPI >6, survival is less than 3 weeks (Sensitivity – 80 %; Specificity – 85 %)
PaO2/FiO2 Ratio	158,0 Moderate ARDS with 33% Predicted Mortality

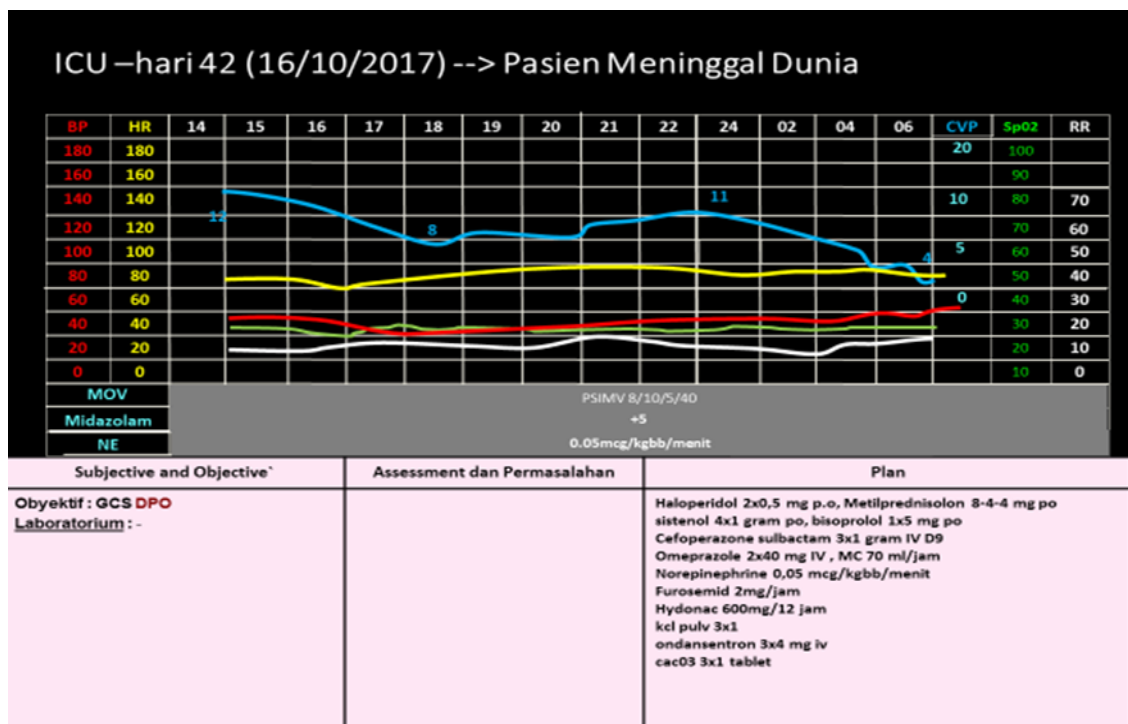
Gambar 13. Skor prognosis pasien

**Perawatan Hari ke-39 ICU**

Pada perawatan hari ke 39 kondisi pasien relatif tidak ada perbaikan, dalam kondisi sedasi, pola nafas ventilasi mekanik dengan support hemodinamik

dengan topangan obat vasopressor, sudah dilakukan edukasi keluarga mengenai kondisi pasien dan keluarga setuju untuk tidak dilakukan tindakan resusitasi.

**Perawatan Hari ke-42 ICU**



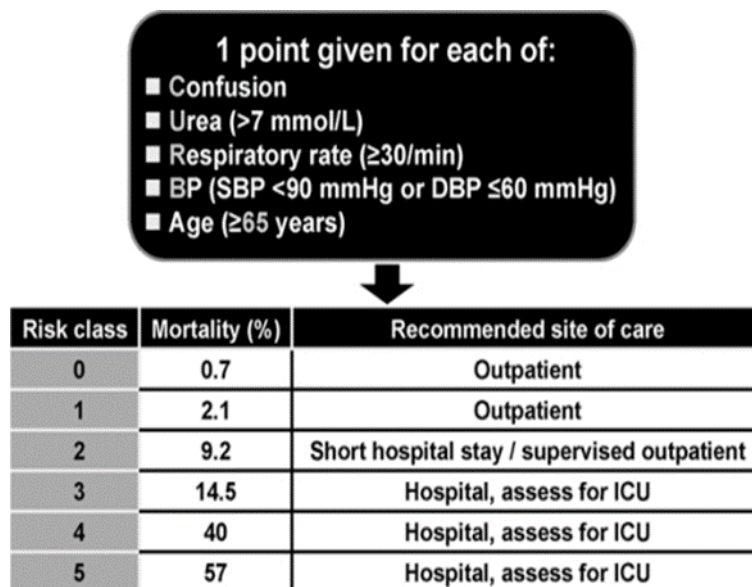
Gambar 14. Observasi harian perawatan ICU hari ke-42

Pada perawatan hari ke 42 kondisi pasien semakin menurun, tersedasi, pola nafas ventilasi mekanik dengan support hemodinamik dengan topangan obat vasopressor minimal. Pasien dinyatakan meninggal pukul 06.30 dihadapan dokter, keluarga dan perawat.

**PEMBAHASAN DAN DISKUSI**

Pasien didiagnosis sepsis berdasarkan anamnesa, pemeriksaan klinis dan penunjang serta skor kriteria skrining Q-SOFA= 2 poin, yaitu kesadaran menurun dan frekuensi nafas > 22 kali permenit. Disfungsi organ dilihat dari

peningkatan nilai kegagalan organ sekuensial (qSOFA) skor 2 poin atau lebih, dikaitkan angka kematian meningkat 10%. Penyebab sepsis pada pasien adalah pnemonia komunitas (*Community Acquired Peumonia*) berdasarkan skor CURB-65 adalah 3 dengan mortalitas 14,5%. Pasien harus menjalani perawatan di rumah sakit, dan bila terjadi perburukan dirawat di ruang ICU. Saat masuk rumah sakit, pasien menolak untuk dirawat di ruang ICU sehingga angka morbiditas dan mortalitas meningkat<sup>1,4</sup>



Gambar 15. Skor CURB-65

qSOFA	
RR > 22bpm	0 = Mortality < 1% 1 = Mortality 2-3% ≥2 = Mortality ≥10%
sBP < 100mmHg	
Altered GCS	

Gambar 16. Prediksi mortalitas dengan skor qSOFA

Diagnosis sindrom *Cushing* berdasarkan riwayat medis hipertensi usia muda, keluhan asthenia progresif dan edema (daerah wajah, leher, dan supraklavikular), sentripetal obesitas, striae abdomen, rambut rontok, penambahan berat badan dan gejala depresi. Terdapat riwayat konsumsi obat-obatan steroid (deksametason) lebih kurang satu tahun. Pemeriksaan fisik ditemukan gambaran cushingoid (*moonface*, beberapa telangiectasis di wajah dan thorax, skinatrofi, *buffalo hump*, centripetal obesitas, striae kulit yang panjang di perut dan lengan, otot distal atrofi, dan edema perifer). Kondisi hiperglukokortikoid pada sindrom *Cushing* menyebabkan katabolisme protein berlebihan sehingga tubuh kekurangan protein. Kulit dan jaringan subkutan menjadi tipis, pembuluh-pembuluh darah menjadi rapuh sehingga tampak sebagai striae berwarna ungu di daerah abdomen, paha, bokong, dan lengan atas. Otot menjadi lemah dan sukar berkembang, mudah memar, luka sukar sembuh, serta rambut tipis dan kering, kerja enzim glukoneogenesis dan aminotransferase meningkat. Asam amino dihasilkan dari katabolisme protein diubah menjadi glukosa menyebabkan hiperglikemia serta penurunan pemakaian glukosa perifer, menyebabkan diabetes resisten terhadap insulin.<sup>7,8</sup>

Pengaruh hiperglukokortikoid terhadap sel lemak adalah meningkatkan enzim lipolisis, terjadi hiperlipidemia dan hiperkolesterolemia dengan gejala obesitas (redistribusi lemak sentripetal). Deposit lemak dalam dinding abdomen, punggung bagian atas membentuk *buffalo hump*, dan wajah sehingga bulat seperti

bulan dengan dagu ganda. Hiperglukokortikoid berpengaruh terhadap tulang yakni menyebabkan peningkatan resorpsi matriks protein, penurunan absorpsi kalsium dari usus, dan peningkatan ekskresi kalsium ginjal, hipokalsemia, osteomalasia, dan retardasi pertumbuhan. Hiperglukokortikoid juga menyebabkan hipertensi, namun penyebabnya belum jelas diketahui, diduga akibat peningkatan sekresi angiotensinogen akibat kerja langsung glukokortikoid pada arteriol dan efek seperti mineralokortikoid, sehingga meningkatkan retensi air, natrium serta ekskresi kalium. Keadaan hiperglukokortikoid menimbulkan gangguan emosi, insomnia, dan euforia.<sup>7,8</sup>

Pemberian obat kortikosteroid pada kasus ini menjadi tantangan tersendiri. Pengobatan sindrom *Cushing* eksogen adalah penarikan bertahap obat penyebab dengan tujuan menghentikan obat kausatif, apabila memungkinkan meminimalkan dosis dan durasi pengobatan glukokortikoid. Sindrom *Cushing* akibat penggunaan steroid eksogen berisiko mengalami krisis adrenal bila tidak mendapat terapi steroid dosis stres selama fase akut yang dapat menyebabkan kematian. Pemberian steroid yang direkomendasikan adalah glukokortikoid dengan waktu paruh pendek atau menengah, apabila memungkinkan dosis dikurangi hingga minimal. Pada pasien yang diobati dengan glukokortikoid *long-acting*, pertimbangkan untuk pemberian dosis harian alternatif.<sup>7,8</sup>

Kasus ini berisiko untuk mengalami kondisi sepsis yang lama dan berat, disebabkan kondisi immunosupresi akibat

konsumsi obat steroid dalam jangka waktu lama. Mekanisme terjadinya infeksi yakni terdesaknya sistem imun imunokompromais akibat terapi immunosupresan jangka lama sehingga individu rentan terhadap infeksi. Melemahnya sistem imun tubuh membuka peluang mikroorganisme untuk tumbuh kembang tanpa kendali, potensial kearah gradasi infeksi berat dan sepsis dengan resiko terjadi resistensi antibiotika. Sindroma *Cushing* dengan sepsis memiliki gambaran konsisten dengan penderita immunosupresi berupa hilangnya hipersensitivitas, ketidakmampuan mengatasi infeksi dan predisposisi menderita infeksi nosokomial. Pada awalnya terjadi peningkatan jumlah mediator inflamasi, namun ketika sepsis berlanjut terjadi pergeseran keadaan anti-inflamasi immunosupresif. Manajemen sepsis dan syok septik pada pasien imunokompromais sama dengan pasien sepsis umumnya, hanya sedikit berbeda dalam terapi steroid.<sup>21</sup>

Pasien direncanakan untuk dirawat intensif di ruang ICU, tetapi pasien dan keluarga menolak. Pasien masuk ke ICU setelah hari ke-3 perawatan di ruang emergensi, kondisi pasien semakin berat (kesadaran makin menurun GCS E3M4V2), pasien mengalami desaturasi. Pada studi yang dilakukan oleh Cardoso dan kawan-kawan pada 401 pasien sakit kritis dilakukan evaluasi; 125 pasien (31,2%) segera dirawat ICU dan 276 pasien (68,8%) tertunda masuk ICU. Tingkat kematian ICU signifikan dengan penundaan masuk ICU ( $P = 0,002$ ). Risiko kematian akibat penundaan ICU adalah 30% (95% confidence interval

(CI): 11,2% sampai 44,8%). Setiap jam penundaan secara independen dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian sebesar 1,5% (rasio hazard (HR): 1,015; 95% CI 1,006 sampai 1,023;  $P = 0,001$ ). Terdapat hubungan signifikan antara waktu masuk dan tingkat kelangsungan hidup. Perawatan segera ICU menghasilkan keluaran lebih baik.<sup>22</sup>

Setelah diagnosis sepsis dan sindrom *Cushing* ditegakkan, hal berikutnya adalah bagaimana tatalaksana sepsis dengan sindrom *Cushing* berdasarkan panduan *Surviving Sepsis Campaign* 2016. Saat masuk rumah sakit, dilakukan *bundle* sepsis 3 jam pertama yakni pemeriksaan laktat awal, pengambilan sampel kultur darah sebelum pemberian antibiotik dan pemberian antibiotik spektrum luas. Diberikan terapi empirik antibiotika meropenem 3x1 gram intravena dan levofloxacin 1x750 mg intravena. Pemilihan antibiotika ini sudah sesuai panduan SSC 2016 yakni kombinasi antibiotik spektrum luas berdasarkan peta kuman/pola kuman di ICU. Dalam perawatan ICU pasien terinfeksi kuman *Acinetobacter baumannii* berdasarkan hasil kultur sputum, namun antibiotika yang sesuai sudah resisten sehingga direncanakan untuk mendapat terapi obat antibiotika Polimiksin, tetapi tidak tersedia di rumah sakit sehingga pasien diberikan terapi antibiotika Tygacyclin. Hasil kultur juga ditemukan kuman *Klebsiella pneumoniae* yang juga resisten terhadap sebagian antibiotika dan antibiotika yang digunakan sampai pasien meninggal adalah Cefoperazon sulbactam 3x1 gram intravena. Dalam perjalanannya masih mengalami re-infeksi yang diduga



akibat penggunaan ventilator lama di ruang perawatan ICU.<sup>22</sup>

Pasien mendapat terapi obat anti jamur golongan echinocandin yakni micafungin. Terdapat predisposisi terjadinya infeksi jamur pada pasien hiperkortisolemia (sindrom *Cushing*). Hiperkortisolemia mengganggu aktifitas neutrofil endotel, yakni menurunkan kapasitas degranulasi dan tindakan fagositosis, mengurangi pematangan makrofag, dan mengurangi sitokin proinflamasi. Beberapa laporan menemukan infeksi jamur invasif seperti histoplasmosis, aspergillosis, pneumosisosis, kriptokokosis, dan kandidiasis pada sindrom *Cushing* sehingga infeksi jamur invasif harus dicurigai pada pasien dengan hiperkortisolisme (sindrom *Cushing*). Tes laboratorium dengan tingkat kepekaan dan spesifisitas tinggi seperti deteksi antigen polisakarida kapsul kriptokokus kalsiton, antigen histoplasmosis dalam urine, serum galactomannan, serum b-D glucan, dan tes PCR untuk deteksi DNA jamur adalah alat diagnostik penting dalam skrining. Pemberian obat anti jamur pada pasien selain terdapat predisposisi yakni infeksi jamur pada kulit juga berdasarkan pada skor kandida yakni skor 2 poin (kondisi sepsis). Skor <3 poin memiliki resiko terjadi invasif kandidiasis 2,3%. Pemilihan anti jamur Micafungin karena obat golongan ini lebih aman dengan efek samping minimal, terutama karena pada pasien terjadi peningkatan enzim SGOT dan SGPT (gangguan fungsi hepar).<sup>23,24</sup>

Pernafasan pada pasien ini dibantu dengan ventilasi mekanik yakni dengan target tidal volum 6 ml/kgBB dengan

plateau pressure <30 cmH<sub>2</sub>O dan diberikan PEEP (positive end expiratory pressure) untuk mencegah alveoli atelektasis, serta posisi kepala pasien dijaga 30-45 derajat. Pasien diberikan nutrisi parenteral melalui selang nasogastrik, obat sedasi propofol, obat analgetik opioid morfin. Pemberian obat Omeprazole (golongan proton pump inhibitor) untuk mencegah stres ulseratif pada saluran cerna. Pemberian steroid pada pasien ini adalah untuk mencegah terjadinya kondisi hipokortisol yang dapat terjadi apabila obat langsung dihentikan.<sup>25</sup>

Pada perawatan hari ke 10 pasien mengalami kondisi perbaikan klinis dan dilakukan ekstubasi. Kriteria ekstubasi di ICU meliputi kriteria subjektif yakni proses penyakit yang mendasari membaik serta kriteria obyektif yakni kesadaran baik (GCS > 13, sedasi minimal), hemodinamik stabil tanpa support obat vasopresor atau inotropik. SaO<sub>2</sub> > 90%, PaO<sub>2</sub> > 60 mm Hg, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> > 150, PEEP <5-8 cm H<sub>2</sub>O dan FiO<sub>2</sub> <0.4-0.5 PaCO<sub>2</sub> <60 mmHg, pH > 7,25. Kriteria ventilator (selama SBT): RSBI (RR / VT) <100, NIF > 20 cm H<sub>2</sub>O, VT > 5 ml / kg, RR <30x per menit.<sup>25</sup>

Pada perawatan hari ke 12, pasien mengalami perburukan klinis dan pemeriksaan penunjang sehingga diputuskan pasien menggunakan bantuan ventilasi mekanik kembali. Penelitian dilakukan oleh Lee dan kawan-kawan, reintubasi terjadi pada 7,5% pasien ICU. Faktor terkait dengan kegagalan ekstubasi adalah sepsis yang terjadi selama perawatan di ICU, ekstubasi yang tidak terencana, dan penggunaan NIV setelah ekstubasi. Hal ini menggambarkan

kebutuhan peningkatan kewaspadaan terhadap pasien setelah ekstubasi di ICU.<sup>26</sup>

Pasien mengalami kondisi sindrom disfungsi organ multipel (*multiple organ dysfunction syndrome*/MODS), dikenal sebagai gagal organ multipel. Sindrom gagal organ multipel adalah pola klinis disfungsi organ yang beruntun dan progresif serta terjadi pada pasien dengan penyakit kritis. Untuk menilai tingkat keparahan penyakit berdasarkan derajat disfungsi organ secara serial setiap waktu digunakan skor yakni *sepsis-related organ failure assessment*, dikenal dengan *sequential organ failure assessment (SOFA)*. Pemantauan nilai SOFA menunjukkan peningkatan morbiditas dan mortalitas.<sup>11</sup>

Pada sepsis, kondisi keluarnya cairan ke interstisial akibat proses inflamasi biasanya buka bersifat akut namun sesuai perjalanan klinis pasien sehingga kemungkinan edema yang terjadi sudah kronik. Oleh sebab itu dilakukan pengukuran balans cairan kumulatif. Penelitian Neyra dan kawan-kawan yang dilakukan pada 2632 pasien, 1211 pasien dengan CKD, diikuti sampai dengan kematian atau sudah keluar dari rumah sakit, AKI terjadi pada 1525 pasien (57,9%), di antaranya 679 pasien (44,5%) menderita CKD. Kematian di rumah sakit terjadi pada 603 pasien (22,9%) pasien. Setiap kenaikan 1 liter pada 72 jam ICU secara independen terkait dengan mortalitas di rumah sakit pada semua pasien.<sup>27</sup>

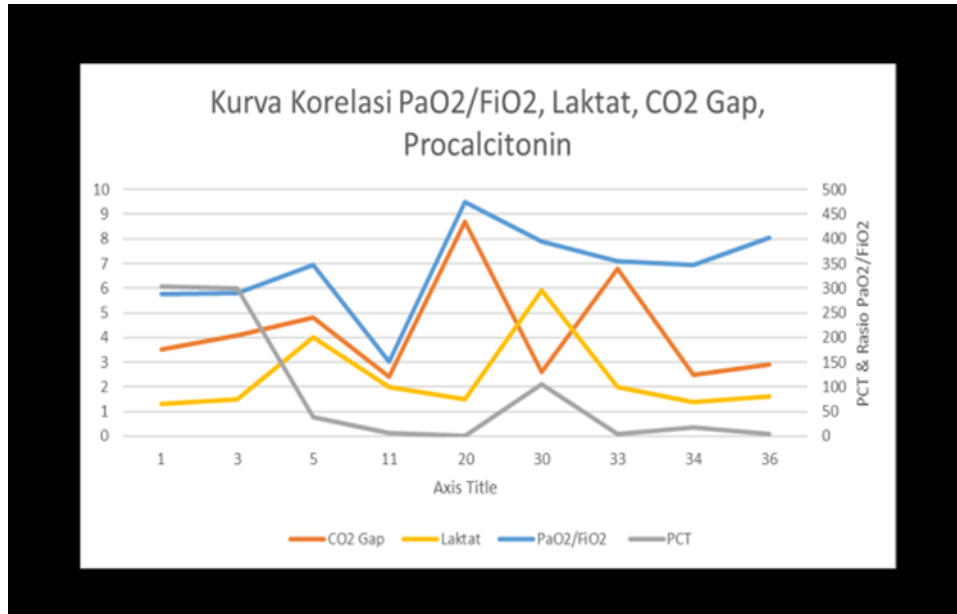
Selama perawatan di ICU pasien sering mengalami kondisi gelisah, delirium, kontak tidak adekuat,

cenderung emosional. Hal ini dapat berkaitan dengan dampak sepsis terhadap fungsi organ lain. Dalam review sistematis dari tahun 2007, enam instrumen valid untuk mengidentifikasi delirium pada pasien kritis, termasuk tes kognitif untuk delirium, disingkat *Cognitive Test for Delirium*, *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*, *Intensive Care Delirium Screening Checklist*, *Neelon and Champagne Confusion Scale*, dan *the Delirium Detection Score*. Instrumen yang paling ekstensif dipelajari adalah CAM-ICU tersebut, yang valid untuk menilai delirium di samping tempat tidur pada pasien ICU berventilasi nonverbal. Menggunakan format terstruktur, instrumen ini mengevaluasi empat fitur, yaitu, onset akut atau berfluktuasi, kurangnya perhatian, pikiran tidak terorganisir, dan tingkat kesadaran yang berubah. Ketika instrumen ini diisi oleh perawat di samping tempat tidur tanpa pelatihan kejiwaan resmi, CAM-ICU menunjukkan akurasi yang tinggi (sensitivitas dari 93% sampai 100% dan spesifitas 98% sampai 100%) dan keandalan interrater ( $K = 0,96$ ) dalam sebuah pusat studi.

Pasien ini mendapatkan terapi haloperidol. Antipsikotik lini pertama ini telah lama digunakan untuk pengobatan delirium. Memang, pada guideline klinis praktis obat-obat penenang tahun 2002 merekomendasikan haloperidol sebagai agen pilihan untuk penanganan delirium. Terdapat bukti yang menyebutkan bahwa haloperidol dapat bermanfaat dalam mencegah delirium pada kelompok pasien ICU tertentu. Pasien yang mendapatkan haloperidol sebaiknya

dipantau EKG-nya untuk memonitor pemanjangan QT interval dan aritmia. Pada kasus perawatan kritis, haloperidol biasanya digunakan dalam bentuk injeksi

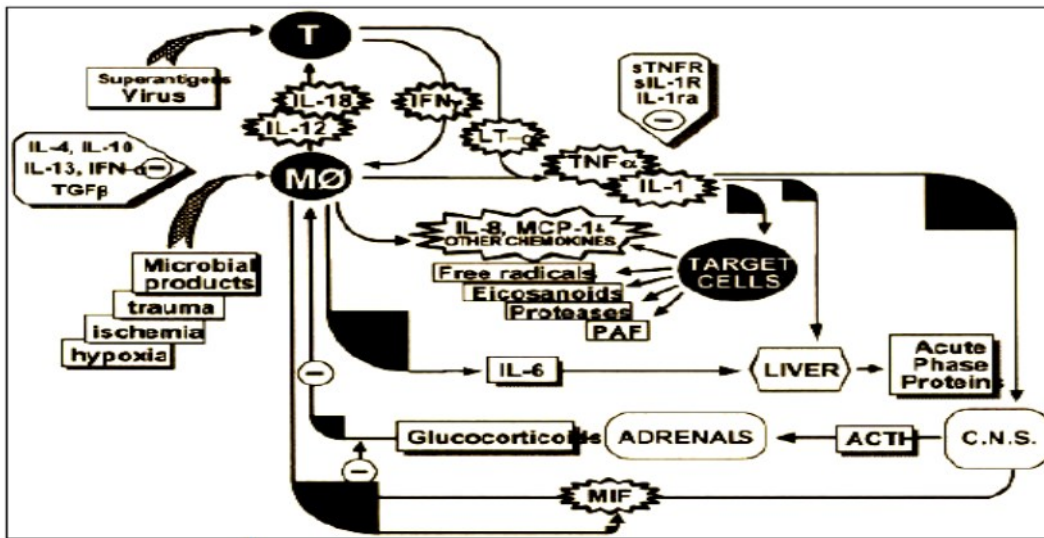
intermitten intravena. Parameter mikrosirkulasi selama perawatan di ICU dapat dilihat dalam gambar.



**Gambar 17.** Kurva korelasi antara nilai laktat, CO2 gap, procacitonin dan rasio PaO2/FiO2

Dari gambar kurva grafik diatas nilai laktat dan CO2 gap hampir selalu sama. Marselinus W dalam penelitiannya disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif lemah antara nilai pCO2gap dengan kadar laktat pada pasien sepsis di ICU. Meski demikian, nilai pCO2gap kemungkinan lebih bermakna untuk menilai keberhasilan resusitasi dan kecukupan volume intravaskuler, serta perlu pemeriksaan serial atau kombinasi dengan pemeriksaan lainnya dapat lebih bermanfaat. Pada pasien ini didapatkan kesesuaian antara parameter tersebut dimana saat kondisi terjadi perbaikan klinis terjadi penurunan, sedangkan saat perburukan kondisi terjadi peningkatan dari parameter ini. Pasien dirawat di

ruang ICU selama 42 hari dan meninggal dengan penyebab kematian adalah disfungsi sistem organ multipel.



Gambar 18. Kaskade sepsis

**KESIMPULAN**

Sepsis adalah kondisi gawat darurat yang mengancam nyawa dengan angka mortalitas yang tinggi. Kerentanan terhadap terjadinya infeksi yang berat pada penderita dengan penyakit autoimun maupun immunokompromais dapat disebabkan konsumsi obat dan terapi yang dijalani. Pemakaian kortikosteroid jangka panjang akan meningkatkan resiko infeksi karena akan mempengaruhi respon tubuh terhadap mikroorganisme dengan menurunkan respon inflamasi, menurunkan respon sel efektor pada sel yang dimediasi oleh imunitas, lisis folikel limfoid, dan penurunan sintesis immunoglobulin. Pada laporan kasus ini, tata laksana sepsis pada pasien sindrom Cushing memiliki tantangan tersendiri. Perhatian terutama berfokus pada kondisi immunokompromais yang memperberat infeksi dan meningkatkan angka morbiditas serta mortalitas.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Singer M, Deutschman CS, et al: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA 2016; 315(8):801-10.
2. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:256-63.
3. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. Crit Care 2009;13:120.
4. Kalil CA, MS Opal. Sepsis in the Severely Immunocompromised Patient. Curr Infect Dis Rep, 2015: 1-10
5. Silva E, Passos Rda H, Ferri MB, de Figueiredo LF. Sepsis: from bench to bedside. Clinics (Sao Paulo) 2008;63:109-20.
6. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. Am J Pathol 2007;170:1435-44.

7. Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss Med Wkly* 2008;138:629-34.
8. Samuels, M.H, Cushing's Syndrome. In: Mc Dermott MT (ed). *Endocrine Secrets*. 2nded. Hanley & Belfus Inc. Colorado, 1998 :139-46.
9. Sarlis, N.J., Chanock, S.J., Nieman, L.K., Cortisolemic Indices Predict Severe Infections in Cushing Syndrome due to Ectopic Production of Adrenocorticotropin. *Journal of Clinical and Metabolism*, 2000 : 85(1); 42-7.
10. Chiavone PA, Sens YAS. Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at hospital. *Sao Paulo Med J*. 2003;121:53-7
11. Gupta R, Arora VK. Performance evaluation of APACHE II score for an Indian patient with respiratory problems. *Indian J Med Res*. 2004;119:273-82.
12. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*.2001;286:1754-58.
13. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai SHIV. Role of Infections in Autoimmunity, In: *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia, 2010
14. Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: A review, *World J Psychiatr* 2012 August 22; 2(4): 58-70
15. Musher DM; Thorner AR Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014; 371(17):1619-28
16. Fung HB, Monteagudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Feb. 8(1):47-62
17. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1. 44 Suppl 2:S27-72.
18. Ragnarsson O, Glad CA, Bergthorsdottir R, Almqvist EG, Ekerstad E, Widell H, et al. Body composition and bone mineral density in women with Cushing's syndrome in remission and the association with common genetic variants influencing glucocorticoid sensitivity. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jan. 172 (1):1-10
19. Vincent J, Carlet J, Opal SM, eds. *The Sepsis Text*. New York: Kluwer Academic Publishers, 2002
20. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235-43.
21. Kalil CA, Opal MS. Sepsis in the Severely Immunocompromised Patient, *Curr Infect Dis Rep* 2015: 1-10
22. Cardoso LTQ, Grion MC, Matsuo T. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Critical Care* 2011: 2-8
23. S S Rafael, Dora JM, Weinert LS. Invasive fungal infections in endogenous Cushing's syndrome, *Infectious Disease Reports* 2010; volume 2:9-10
24. Fritz JM1, Brielmaier BD, Dubberke ER. Micafungin for the prophylaxis

- and treatment of Candida infections ,  
Expert Rev Anti Infect Therapy.  
2008:153-62
25. Neto A, Marcus J, Festic SE. Ventilatory support of patients with sepsis or septic shock in resource-limited settings, Intensive Care Med 2016 42:100–103
26. Hsiung Lee ES, Jiann Lim DT, Taculod JM. Factors associated with reintubation in an intensive care unit: A prospective observational study. Indian J Crit Care Med 2017;21:131-7
27. Neyra JA, Xilong Li, PhD, Escaro, FC. Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients with or without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease, Crit Care Med. 2016 October ; 44(10): 1891–1900