

Perbandingan Vasopressin dan Norepinephrine sebagai Vasopressor pada Pasien Syok Sepsis

Andrio Farel Edward Gultom,¹ Rommy F. Nadeak,¹ Tasrif Hamdi,¹ Yuki Yunanda²

¹Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik, Medan, Indonesia

²Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Abstrak

Sepsis menyebabkan kematian terbesar, tingkat mortalitas sepsis tinggi dan dapat mencapai 50% pada syok sepsis. Tatalaksana resusitasi pada syok sepsis menggunakan vasopresor. norepinephrine saat ini adalah rekomendasi utama pada syok sepsis, vasopressin digunakan sebagai obat lini kedua untuk mengurangi efek samping yang disebabkan oleh obat seperti norepinephrine, dan juga membantu pada keadaan syok resisten-katekolamin. Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis dengan metode acak tersamar ganda. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan penggunaan vasopressin dan norepinephrine sebagai vasopresor pada pasien syok sepsis di ICU RSUP H. Adam Malik Medan. Pencatatan hasil dilakukan setelah diberikan intervensi (T0), 6 jam (T1), dan 24 jam (T2). Sampel yang diperoleh pada penelitian ini berjumlah 36 pasien dengan 13 pasien dalam kelompok vasopressin dan 13 pasien dalam kelompok norepinephrine. Rerata TDS, TDD dan *Mean Arterial Pressure* (MAP) T0, T1, dan T2 kelompok norepinephrine lebih tinggi bila dibanding dengan dengan kelompok vasopressin. pH pada kelompok norepinephrine lebih rendah bila dibanding dengan dengan kelompok vasopressin. Simpulan, terdapat perbedaan yang signifikan antara norepinephrine dengan vasopressin sebagai vasopresor, dimana MAP dan kadar laktat, pada kelompok Norepinephrine lebih tinggi bila dibanding dengan dengan vasopressin. Sedangkan pH didapatkan lebih rendah pada kelompok norepinephrine pada jam ke-24 dibanding dengan kelompok vasopressin.

Kata Kunci: MAP; norepinephrine; sepsis; tekanan darahsistole; tekanan darah diastole; vasopressin

Comparison of Vasopressin and Norepinephrine as Vasopressor in Sepsis Shock Patients

Abstract

Sepsis is the leading cause of death worldwide. The mortality rate for sepsis is high, reaching up to 50% in cases of septic shock. Vasopressor therapy is crucial in the management of septic shock, with norepinephrine currently being the primary recommendation. Vasopressin is used as a second-line agent to mitigate the side effects associated with norepinephrine and to assist in cases of catecholamine-resistant shock. This study, a double-blind randomized clinical trial, aimed to compare the efficacy of vasopressin and norepinephrine as vasopressors in patients with septic shock in the ICU at H. Adam Malik Hospital, Medan. Data were collected at baseline (T0), 6 hours (T1), and 24 hours (T2) post-intervention. The study involved 36 patients, with 18 in the vasopressin group and 18 in the norepinephrine group. Results showed that the mean systolic and diastolic blood pressures and mean arterial pressure (MAP) were higher in the norepinephrine group at all time points compared to the vasopressin group. The pH levels were lower in the norepinephrine group. Significant differences were found between norepinephrine and vasopressin, with higher MAP and lactate levels in the norepinephrine group, while the norepinephrine group exhibited lower pH levels at 24 hours compared to the vasopressin group.

Keywords: Diastolic blood pressure; MAP; norepinephrine; sepsis; systolic blood pressure; vasopressin

Korespondensi: Andrio Farel Edward Gultom dr., M.Ked(An), SpAn-TI, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia, Jl. Bunga Lau No. 17, Medan, Indonesia, Tlpn. (061) 8364581, E-mail: andriogultom@gmail.co.id

Pendahuluan

Sepsis merupakan penyebab kematian terbesar kesepuluh di Amerika Serikat, dengan tingkat kejadian sebanyak 3 dari 1000 orang setiap tahun. Tingkat mortalitas tetap menjadi yang paling tinggi (hingga 30%) dan dapat mencapai 50% pada syok sepsis. Syok sepsis merupakan masalah dan tantangan medis yang paling sulit, dan bertanggung jawab atas 20% dari semua pasien yang masuk ke *Intensive Care Unit* (ICU), termasuk 750.000 kasus yang terjadi di dunia dengan mortalitas dengan rentang 28% hingga 50%.^{1,2}

Tatalaksana resusitasi pada syok sepsis salah satunya adalah dengan obat vasopresor. Penggunaan infus katekolamin, yaitu norepinephrine, digunakan untuk membantu sistem kardiovaskular. Walaupun norepinephrine adalah obat yang paling umum dan paling direkomendasikan dalam mengatasi hipotensi pada syok sepsis, efek dari norepinephrine terhadap luaran pasien masih kontroversial. Penelitian yang dilakukan oleh Simon pada tahun 2020, tentang penggunaan vasopresor lini kedua dalam tatalaksana syok sepsis, menunjukkan bahwa paling sedikit 20% dari total pasien yang mendapatkan norepinephrine menunjukkan respon yang gagal dalam mempertahankan hemodinamik dan memerlukan obat tambahan dalam mempertahankan *Mean arterial pressure* (MAP) yang optimal. Penelitian terbaru dengan studi skala besar menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan terhadap angka mortalitas antara pasien pasien yang mendapatkan dopamine sebagai vasopresor lini pertama dibanding dengan pasien yang mendapatkan norepinephrine.³⁻⁵

Obat nonkatekolamin sudah digunakan sebagai agen vasopresor lini kedua untuk mengurangi efek samping yang disebabkan oleh obat seperti norepinephrine, dan juga membantu pada keadaan syok resisten-katekolamin. *Surviving sepsis campaign 2021* (SSC-2021) merekomendasikan vasopressin sebagai obat lini kedua dalam tatalaksana sepsis.^{6,7} Pada penelitian *vasopressin and septic shock trial* (VASST), yang membandingkan

penggunaan vasopressin dan norepinephrine, menunjukkan kadar kreatinin yang lebih rendah, *urine output* yang lebih tinggi, dan angka yang lebih rendah dalam penggunaan *renal replacement therapy* (RRT) pada kelompok yang mendapatkan vasopressin. Studi ini juga menunjukkan mortalitas 28-hari pada kelompok vasopressin yang lebih baik dibanding dengan dengan norepinephrine, yaitu 35,4% dan 39,3%.^{8,9}

Walaupun demikian, penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh pada tahun 2014 menunjukkan penggunaan obat vasopressin memberikan efek yang menguntungkan kepada pasien, namun tidak lebih superior dibanding dengan penggunaan norepinephrine.^{10,11} Akibat dari permasalahan inilah maka peneliti tertarik untuk membandingkan vasopressin dan norepinephrine sebagai vasopresor pada pasien sepsis yang dirawat di ICU. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan penggunaan vasopressin dan norepinephrine sebagai vasopresor pada pasien syok sepsis di ICU RSUP H. Adam Malik Medan.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis (*clinical trial*) dengan metode acak tersamar ganda, dengan pembagian 2 kelompok penelitian yang terdiri dari kelompok pertama pasien sepsis yang mendapatkan vasopresor norepinephrine dan kelompok kedua yang mendapat vasopressin. Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan etik dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dengan nomor 728/KEPK/USU/2023. Populasi dari penelitian ini adalah seluruh pasien yang mengalami syok sepsis di ICU RSUP H. Adam Malik Medan yang sudah dilakukan penjelasan mengenai penelitian ini. Sampel yang diambil pada penelitian ini adalah keseluruhan populasi yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini berupa pasien syok sepsis yang mendapatkan tindakan intubasi dan bantuan ventilasi mekanik dengan rentang usia 18–65 tahun. Kriteria eksklusi meliputi pasien

dan/atau keluarga pasien yang menolak ikut serta dalam penelitian, Hb<8mg/dL, pasien yang mengalami penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), pasien yang mengalami gagal ginjal, pasien dengan keracunan zat, dan pasien yang alergi terhadap obat norepinephrine dan vasopressin. Kriteria *drop out* adalah pasien yang meninggal dunia kurang dari 6 jam setelah mengalami syok sepsis, dan pasien dengan pH arterial $\leq 7,0$ dan mendapatkan terapi bikarbonat selama pengambilan sampel. Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapat obat norepinephrine dan vasopressin. Subjek penelitian pada kelompok norepinephrine diberikan perlakuan berupa pemberian norepinephrine 8 mg (2 ampul norepinephrine yang masing-masing berisikan 2 mg), kemudian ditambahkan larutan NaCl 0,9% sebanyak 42 mL, sehingga total 50 mL, kemudian diberikan secara kontinu dengan menggunakan *syringepump* dengan dosis 0,1–1,0 mcg/kgBB/menit. Pada kelompok vasopressin diberikan perlakuan berupa pemberian vasopressin 20U/mL (1 vial), kemudian ditambahkan larutan NaCl 0,9% sebanyak 49 mL, sehingga total menjadi 50 mL kemudian diberikan secara kontinu dengan menggunakan *syringe pump* dengan dosis 0,01–0,1 U/menit. Intervensi dilakukan secara *double blind*, yaitu baik pasien penelitian dan relawan terlatih tidak mengetahui kelompok dari sampel. Minimal sampel yang dilibatkan dalam penelitian ini yaitu sebesar 26 sampel pada kedua kelompok. Penilaian yang dilakukan mencakup pemeriksaan hemodinamik, kadar laktat, ureum, kreatinin, dan analisis gas darah pada 6 jam (T1) dan 24 jam (T2) setelah obat diberikan. Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS, di mana uji normalitas data dilakukan dengan Uji Shapiro-Wilk. Dilakukan uji diskriminasi untuk membandingkan kadar asam laktat, ureum, kreatinin dan AGD diantara kedua kelompok menggunakan Uji *T-Independent* bila datanya terdistribusi normal, atau menggunakan Uji Mann Whitney bila datanya tidak terdistribusi dengan normal. Untuk membandingkan kadar asam laktat,

ureum, kreatinin dan AGD dalam satu kelompok pada periode waktu tertentu, digunakan Uji *T-Dependent* bila datanya terdistribusi normal, atau menggunakan Uji Wilcoxon bila datanya tidak terdistribusi dengan normal. Data numerik ditampilkan dalam nilai rerata \pm SD (standar deviasi). Sedangkan data kategorik ditampilkan dalam jumlah (persentase). Interval kepercayaan 95% dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara signifikan.

Analisis pada penelitian ini menilai hemodinamik dan fungsi ginjal menggunakan uji T tidak berpasangan dengan perangkat lunak SPSS versi 26.

Hasil

Pengambilan data penelitian ini dilaksanakan selama 2 bulan yaitu pada bulan Agustus–September 2023 di ruangan ICU RSUP Haji Adam Malik Medan dalam menilai perbandingan penggunaan vasopressin dan norepinephrine sebagai vasopressor pada pasien sepsis di ICU RSUP Haji Adam Malik Medan. Sampel yang diperoleh pada penelitian ini berjumlah 26 pasien yang sesuai berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, yang kemudian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu 13 pasien dalam kelompok vasopressin dan 13 pasien dalam kelompok norepinephrine, dimana tidak ada subjek penelitian yang mengalami drop out.

Berdasarkan tabel 1 diatas, rerata usia pada kelompok norepinephrine sebesar $50,1 \pm 11,2$ tahun, sedangkan pada kelompok vasopressin sebesar $49,8 \pm 17,4$ tahun. Pada karakteristik jenis kelamin pada kelompok norepinephrine didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 9 (69,2%) orang dan perempuan sebanyak 4 (30,8%) orang, sedangkan pada kelompok vasopressin didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 9 (69,2%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 4 (30,8%) orang. Pada karakteristik PBW, didapatkan pada kelompok norepinephrine adalah $58,6 \pm 8,2$ kilogram, sedangkan pada kelompok vasopressin adalah $59,6 \pm 5,6$ kilogram. Pada karakteristik asal rawatan pasien, pada kelompok norepinephrine yang berasal dari IGD

Tabel 1 Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Norepinephrine	Vasopressin	Nilai p
Usia (<i>mean</i> ±SD)	50,07±11,19	49,76±17,38	0,958*
Jenis Kelamin, n (%)			
Laki-laki	9 (69,2%)	9 (69,2%)	
Perempuan	4 (30,8%)	4 (30,8%)	
PBW (<i>mean</i> ±SD)	58,61±8,2	59,65±5,61	0,711*
Asal, n (%)			
IGD	4 (30,8%)	6 (46,2%)	
Ruangan	9 (69,2%)	7 (53,8%)	
Dosis (<i>mean</i> ± SD)			
T1	0,31±0,13	0,06±0,06	
T2	0,52±0,13	0,06±0,07	

Keterangan: uji *T-Independent*

sebanyak 4 (30,8%) orang dan yang berasal dari ruangan sebanyak 9 (69,2%) orang, sedangkan pada kelompok vasopressin yang berasal dari IGD sebanyak 6 (46,2%) orang dan yang berasal dari ruangan sebanyak 7 (53,8%) orang. Pada karakteristik dosis obat, pada kelompok norepinephrine rerata penggunaan

dosis adalah sebanyak 0,3±0,1 mcg/jam pada T1, dan 0,8±0,13 mcg/jam pada T2, sedangkan pada kelompok vasopressin rerata penggunaan dosis adalah sebanyak 0,15±0,1 IU/jam pada T1 dan 0,01±0,07 IU/jam pada T2. Berdasarkan uji statistik karakteristik usia dan PBW mendapatkan nilai $p > 0,05$ yang

Tabel 2 Perbandingan Hemodinamik Antara Norepinephrine dengan Vasopressin

Waktu	Norepinephrine	Vasopressin	Nilai P
TD Sistol (mean±SD)			
T0	91,08±8,0	86,31±10,25	0,199
T1	119,46±11,40	133,38±10,34	0,003
T2	122,31±8,86	128,77±6,61	0,046
TD Diastole (mean±SD)			
T0	48,69±4,57	45,46±4,46	0,081
T1	77,13±6,17	79,62±7,67	0,407
T2	81,92±6,22	78,85±7,87	0,280
MAP (mean±SD)			
T0	62,81±1,64	59,07±4,12	0,006
T1	91,36±6,50	97,53±7,13	0,030
T2	95,38±6,15	95,48±6,04	0,967
Laju Nadi (mean±SD)			
T0	121,15±9,27	122,85±8,79	0,637
T1	106,31±8,74	87,92±7,14	0,001
T2	108,08±8,29	86,69±7,37	0,001

Keterangan: *Uji *T Independent*

Tabel 3 Perbandingan Laktat, Ureum, dan Kreatinin, Antara Norepinephrine dengan Vasopressin

Waktu	Norepinephrine	Vasopressin	Nilai p
Laktat (mean±SD)			
T0	21,23±21,37	17,38±18,92	0,724**
T1	17,15±14,49	20,92±18,67	0,880**
T2	18,61±17,96	16,46±22,15	0,044**
Ureum (mean±SD)			
T0	33,30±14,62	36,07±15,58	0,898*
T1	37,46±13,90	30,46±8,84	0,264**
T2	36,69±14,53	26,07±6,26	0,022**
Kreatinin (mean±SD)			
T0	1,83±1,92	1,25±0,48	0,724**
T1	1,68±1,47	0,73±0,54	0,014**
T2	0,86±0,58	1,59±1,51	0,287**

Keterangan: *Uji T-Independent **Mann-Whitney Test

menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok penelitian. Berdasarkan tabel 2, pada kelompok norepinephrine rerata tekanan darah sistole pada T0 adalah sebesar 91,1±8,0, pada T1 sebesar 119,5±11,4, dan pada T2 sebesar 122,3±8,8, sedangkan pada kelompok vasopressin rerata tekanan darah sistole pada T0 sebesar 45,4±4,4, pada T1 sebesar 79,6±7,6, dan pada T2 sebesar 78,7±7,8. Berdasarkan uji statistik perbandingan tekanan darah sistole antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p < 0,05$ pada T1 dan T2, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan parameter tekanan darah distolik, pada kelompok norepinephrine rerata tekanan darah diastole pada T0 sebesar 48,6±4,5, pada T1 sebesar 77,3±6,1, dan pada T2 sebesar 81,9±6,2. Sedangkan pada kelompok vasopressin rerata tekanan darah diastole pada T0 sebesar 45,4±4,4, pada T1 sebesar 79,6±7,6, dan pada T2 sebesar 95,4±6,0. Berdasarkan uji statistik perbandingan tekanan darah diastole antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p < 0,05$ pada ketiga waktu pengambilan sampel, yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara

statistik.

Berdasarkan parameter MAP, pada kelompok norepinephrine rerata MAP pada T0 sebesar 62,8±1,6, pada T1 sebesar 91,3±6,5, dan pada T2 sebesar 95,4±6,1. Sedangkan pada kelompok vasopressin rerata MAP pada T0 sebesar 59,1±4,1, pada T1 sebesar 97,5 ± 7,1, dan pada T2 sebesar 95,4±6,0. Berdasarkan uji statistik perbandingan MAP antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p < 0,05$ pada T0 dan T1 yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan, sedangkan pada T2 mendapatkan nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan parameter laju nadi, pada kelompok norepinephrine rerata laju nadi pada T0 sebesar 121,1±9,2, pada T1 sebesar 106,3±8,7, dan pada T2 sebesar 108,0±8,2. Sedangkan pada kelompok vasopressin rerata laju nadi pada T0 sebesar 122,8±8,7, pada T1 sebesar 87,9±7,1, dan pada T2 sebesar 86,6±7,3. Berdasarkan uji statistik perbandingan laju nadi antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p < 0,05$ pada T1 dan T2 yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan, sedangkan pada T0 mendapatkan nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.

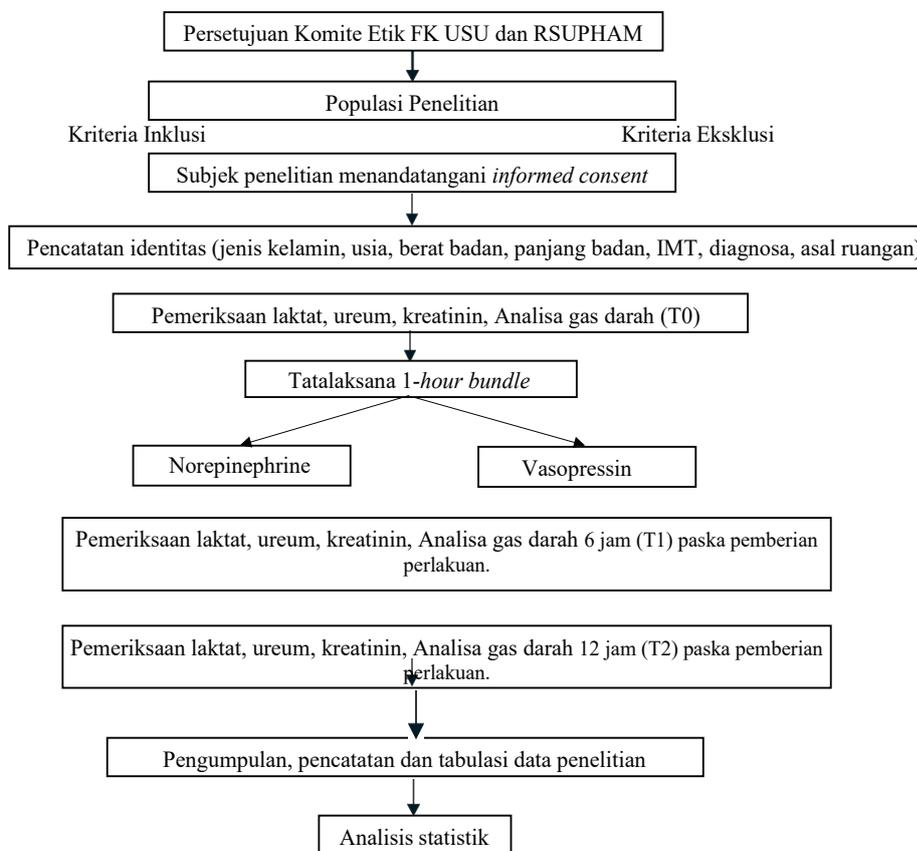
Tabel 4 Perbandingan AGDA antara Norepinephrine dengan Vasopressin

Waktu	Norepinephrine	Vasopressin	Nilai p
pH (mean±SD)			
T0	7,30±0,12	7,27±0,09	0,479**
T1	7,30±0,06	7,35±0,07	0,079*
T2	7,31±0,07	7,37±0,07	0,040*
pO₂(mean±SD)			
T0	172,1±51,5	161,6±14,5	0,801**
T1	152,8±47,6	166,5±37,9	0,840**
T2	168,4±37,1	178,7±51,2	0,336**
pCO₂ (mean±SD)			
T0	31,85±7,50	29,84±9,77	0,562*
T1	35,22±5,05	32,61±7,22	0,297*
T3	34,96±5,23	35,15±6,93	0,511**
HCO₃ (mean±SD)			
T0	57,37±3,64	55,34±4,29	0,206*
T1	53,69±3,70	55,31±3,91	0,264**
T2	55,76±2,53	53,48±5,34	0,311**
BE (mean±SD)			
T0	4,73±0,94	4,55±1,24	0,687*
T1	3,70±1,35	3,56±1,35	0,808*
T2	3,22±1,37	3,71±1,39	0,374*
SaO₂ (mean±SD)			
T0	98,63±0,48	98,37±0,56	0,223**
T1	98,13±0,66	98,64±0,40	0,034**
T2	98,31±0,53	98,53±0,55	0,311**

Keterangan: *Uji T-Independent **Mann-Whitney Test

Berdasarkan tabel 3, parameter laktat pada kelompok norepinephrine pada T0 adalah sebesar 21,2±21,3, pada T1 sebesar 17,1±14,4, dan pada T2 sebesar 18,6±17,9. Sedangkan pada kelompok vasopressin rerata kada laktat pada T0 sebesar 17,3±18,9, pada T1 sebesar 20,9±18,6, dan pada T2 sebesar 16,4±22,1. Berdasarkan uji statistik perbandingan kadar laktat darah antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai p>0,05 pada T0 dan T1 yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik, sedangkan pada T2 mendapatkan nilai p<0,05 yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan parameter kadar ureum, pada kelompok norepinephrine pada T0 adalah sebesar 33,3±14,6, pada T1 sebesar 37,4±13,9, dan pada T2 sebesar 36,6±14,5. Sedangkan pada kelompok vasopressin, kadar ureum pada T0 adalah sebesar 36,0±15,5, pada T1 sebesar 30,4±8,8, dan pada T2 sebesar 26,0±6,2. Berdasarkan uji statistik perbandingan kadar ureum darah antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai p>0,05 pada T0 dan T1 yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik, sedangkan pada T2 mendapatkan nilai p<0,05 yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan secara



Gambar 1 Alur Penelitian

statistik.

Berdasarkan parameter kadar kreatinin, pada kelompok norepinephrine pada T0 adalah sebesar $1,8 \pm 1,9$, pada T1 sebesar $1,6 \pm 1,4$, dan pada T2 sebesar $1,5 \pm 1,5$. Sedangkan pada kelompok vasopressin, kadar kreatinin pada T0 adalah sebesar $1,2 \pm 0,4$, pada T1 sebesar $0,7 \pm 0,5$, dan pada T2 sebesar $0,8 \pm 0,5$. Berdasarkan uji statistik perbandingan kadar kreatinin darah antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p > 0,05$ pada T0 dan T2 yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik, sedangkan pada T1 mendapatkan nilai $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan tabel 4 diatas, parameter pH dari kelompok norepinephrine pada T0 adalah $7,3 \pm 0,1$, pada T1 adalah $7,3 \pm 0,06$, dan

pada T2 adalah $7,3 \pm 0,07$. Sedangkan pada kelompok vasopressin kadar pH pada T0 adalah $7,2 \pm 0,09$, pada T1 adalah $7,3 \pm 0,07$, dan pada T2 adalah $7,3 \pm 0,06$. Berdasarkan uji statistik perbandingan kadar pH antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p < 0,05$ pada T2 yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik, sedangkan pada T0 dan T1 mendapatkan nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan parameter pO_2 dari kelompok norepinephrine pada T0 adalah $172,1 \pm 51,5$, pada T1 adalah $152,8 \pm 47,6$, dan pada T2 adalah $168,4 \pm 37,1$. Sedangkan pada kelompok vasopressin, kadar pO_2 pada T0 adalah $161,6 \pm 14,5$, pada T1 adalah $166,5 \pm 37,9$, dan pada T2 adalah $178,7 \pm 51,2$. Berdasarkan uji statistik, perbandingan kadar pO_2 antara kelompok norepinephrine dan vasopressin

menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada semua waktu pengambilan sampel, yang berarti tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan parameter pCO_2 dari kelompok norepinephrine pada T0 adalah $31,8 \pm 7,5$, pada T1 adalah $35,2 \pm 5,1$, dan pada T2 adalah $34,9 \pm 5,2$. Sedangkan pada kelompok vasopressin kadar pCO_2 pada T0 adalah $29,8 \pm 9,7$, pada T1 adalah $32,6 \pm 7,2$, dan pada T2 adalah $35,1 \pm 6,9$. Berdasarkan uji statistik perbandingan kadar pCO_2 antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p > 0,05$ pada semua waktu pengambilan sampel yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan parameter HCO_3 dari kelompok norepinephrine pada T0 adalah $57,3 \pm 3,6$, pada T1 adalah $53,5 \pm 3,7$, dan pada T2 adalah $55,7 \pm 2,5$. Sedangkan pada kelompok vasopressin kadar HCO_3 pada T0 adalah $55,3 \pm 4,2$, pada T1 adalah $55,3 \pm 3,9$, dan pada T2 adalah $53,4 \pm 5,3$. Berdasarkan uji statistik perbandingan kadar HCO_3 antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p > 0,05$ pada semua waktu pengambilan sampel yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan parameter BE dari kelompok norepinephrine pada T0 adalah $4,7 \pm 0,9$, pada T1 adalah $3,7 \pm 1,3$, dan pada T2 adalah $3,2 \pm 1,3$. Sedangkan pada kelompok vasopressin kadar BE pada T0 adalah $4,5 \pm 1,2$, pada T1 adalah $3,5 \pm 1,3$, dan pada T2 adalah $3,7 \pm 1,3$. Berdasarkan uji statistik perbandingan kadar BE antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p > 0,05$ pada semua waktu pengambilan sampel yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.

Berdasarkan uji statistik perbandingan kadar SaO_2 antara kelompok norepinephrine dan vasopressin mendapatkan nilai $p > 0,05$ pada semua waktu pengambilan sampel yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik.

Pembahasan

Penelitian ini terdiri dari 26 sampel penelitian

pada pasien yang didiagnosa syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Haji Adam Malik Medan, yang dibagi menjadi 2 kelompok subjek penelitian dengan pemberian obat norepinephrine dan vasopressin. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada karakteristik usia dari subjek penelitian. Kedua kelompok memiliki jenis kelamin dengan jumlah yang sama baik laki-laki maupun perempuan. Berdasarkan penelitian ini didapatkan asal rawatan pasien sebelum dirawat di ICU yang paling banyak berasal dari ruangan rawat inap. Hasil penelitian ini juga didukung dengan penelitian yang dilaporkan oleh Du tahun 2013 yang melaporkan dari 1.297 pasien, sebanyak 79,8% pasien berasal dari ruang rawat inap. Hal ini disebabkan oleh pasien-pasien yang dirawat memiliki beberapa faktor seperti penyakit utama, adanya disfungsi organ, lama rawatan, dan infeksi nosokomial yang merupakan faktor penting dalam terjadinya sepsis.^{1,12}

Berdasarkan karakteristik dosis vasopresor, didapatkan peningkatan dosis norepinefrin dari jam ke-6 hingga jam ke-24 dalam mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg. Hal ini juga dilaporkan oleh penelitian yang dilakukan pada tahun 2013 dimana terjadi kebutuhan dosis norepinephrine endogen sejak jam ke-6 dengan target MAP ≥ 65 mmHg, hal ini berhubungan dengan terjadinya efek immunosupresan dari norepinephrine. Hasil penelitian Arabi juga melaporkan bahwa efek norepinefrin akan mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi, sehingga menyebabkan penyebaran bakteri lebih cepat, yang dapat menambah penurunan hemodinamik dengan semakin meningkatnya dosis. Sedangkan obat vasopressin tidak memiliki efek immunomodulatori sehingga tidak menyebabkan peningkatan dosis seperti yang dijumpai pada kelompok norepinephrine.^{1,13,14}

Syok sepsis adalah salah satu penanganan medis yang paling menantang. Pada awalnya resusitasi *goal-directed* pada syok sepsis adalah dengan pemberian cairan intravena dan vasopresor. Walaupun norepinephrine umum digunakan dan merupakan sebuah agen rekomendasi dalam tatalaksana hipotensi.

Namun efek norepinephrine terhadap luaran pasien masih kontroversial. Dibanding dengan norepinephrine, vasopresin dilaporkan dalam tatalaksana sepsis dapat memberikan penurunan laju nadi yang signifikan namun tanpa ada perubahan curah jantung atau parameter lain yang menunjukkan keadaan perfusi.¹ Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini, karena dijumpai perbedaan yang signifikan antara kelompok vasopressin dan norepinephrine pada tekanan darah sistole pada jam ke-6 dan jam ke-24 dimana peningkatan yang lebih bermakna dijumpai pada kelompok vasopressin. Begitu juga pada parameter MAP yang menunjukkan kelompok vasopressin lebih menunjukkan peningkatan yang lebih signifikan dibanding dengan kelompok norepinephrine pada jam ke-6. Peningkatan laju nadi pada kelompok norepinephrine juga lebih tinggi secara bermakna jika dibanding dengan dengan kelompok vasopressin pada jam ke-6 maupun jam ke-24. Hal ini sesuai dengan farmakodinamik dari obat norepinephrine yang bekerja pada reseptor adrenergik β_1 di jantung sehingga menyebabkan takikardi.

Sedangkan vasopressin menyebabkan peningkatan tekanan darah sistole dan MAP dengan bekerja pada reseptor V1a pada endotel pembuluh darah, tanpa ada aktivasi reseptor adrenergik, sehingga menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah tanpa dijumpai kejadian takikardi yang bermakna. Hal yang serupa juga dilaporkan oleh penelitian pada tahun 2020 yang membandingkan keuntungan antara vasopresin dan norepinephrine sebagai vasopresor tunggal pada pasien sepsis, yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan laju nadi yang lebih bermakna pada kelompok norepinephrine dibanding dengan vasopresin.^{1,15-17}

Hipoperfusi selama fase awal sepsis timbul bahkan ketika tidak adanya hipotensi yang akan menyebabkan hiperpermeabilitas pembuluh darah, hilangnya volume darah, dan penurunan tonus pembuluh darah, yang akan menyebabkan takikardia, gagal ginjal, dan kelainan sistem saraf pusat (SSP). Tekanan darah pasien tidak selalu sebagai

indikator dari aliran darah, dan pada akhirnya, mencapai target MAP tidak lah cukup untuk mengembalikan tekanan perfusi.

Biomarker yang paling banyak digunakan untuk mengetahui keadaan perfusi jaringan adalah laktat darah. Pada sebagian banyak jaringan, glukosa akan dimetabolisme menjadi piruvate dan dalam keadaan anaerobik, sel akan mengubah piruvate menjadi laktat. Pada syok sepsis akibat hipotensi, kerusakan endotelial, dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC), hipoperfusi organ akan timbul dan mengakibatkan kondisi anaerobik dan hiperlaktatemia. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh penelitian sebelumnya yang meneliti fungsi terapeutik dari vasopressin dalam meningkatkan klirens laktat setelah syok, dimana kelompok yang menggunakan *arginine-vasopressin* (AVP) memiliki kadar laktat yang lebih rendah dibanding dengan norepinephrine. Penelitian pada tahun 2019, melaporkan bahwa walaupun vasopressin tidak memiliki efek terhadap mortalitas 28-hari, namun ditemukan pembuangan laktat darah oleh ginjal yang lebih tinggi dan jumlah pasien yang memerlukan *renal replacement therapy* (RRT) yang lebih sedikit. Pada penelitian ini hal yang serupa juga ditemukan yaitu pada T0 (sebelum perlakuan) terdapat peningkatan kadar laktat pada kedua kelompok. Pada kedua kelompok, perbandingan kadar laktat pada waktu jam ke-6 didapatkan perbedaan yang tidak signifikan, namun kelompok vasopressin memiliki kenaikan kadar laktat yang lebih rendah dibanding dengan kelompok norepinephrine. Namun, pada jam ke-24, pada penelitian ini dijumpai perbandingan yang signifikan secara statistik berdasarkan hasil kadar laktat darah, dimana pada kelompok vasopressin lebih rendah dibanding dengan kelompok norepinephrine. Kadar ureum dan kreatin darah yang menunjukkan nilai yang lebih rendah pada kelompok vasopressin dibanding dengan kelompok norepinephrine. Peningkatan klirens laktat, ureum dan kreatin ini dapat disebabkan oleh efek vasokonstriktor dari arteriol efferent dari ginjal, yang pada akhirnya dapat menyebabkan peningkatan

tekanan perfusi glomerular ginjal yang menyebabkan filtrasi glomerulus yang lebih tinggi.^{1, 5, 15,-17}

Pasien dengan sepsis atau syok sepsis yang dirawat di ICU memiliki variasi yang luas dari gangguan asam-basa, dengan asidosis metabolik yang menjadi pertama yang paling sering terjadi. Timbulnya asidosis metabolik berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Beberapa pasien mungkin memiliki kelainan yang dimiliki yang dapat menyebabkan asidosis atau alkalosis metabolik. Pada penelitian ini hal yang sama juga dijumpai dimana baik kelompok norepinephrine maupun vasopressin memiliki hasil asidosis metabolik. Terdapat perbedaan yang bermakna pada jam ke-24 dimana kelompok norepinephrine memiliki kadar pH yang lebih asidosis dibanding dengan kelompok vasopressin. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan pada tahun 2019, yang meneliti efek vasopressin terhadap pengasaman (*acidification*) urine, berhubungan secara bermakna terhadap pengurangan kadar ion H⁺ dalam darah. Vasopressin meregulasi keseimbangan asam melalui sekresi proton dengan reabsorpsi bikarbonat dan ekskresi amonium pada duktus kolektivus. Vasopressin dapat mempengaruhi kemampuan ginjal dalam mengendalikan asam-basa melalui stimulasi pada sistem *Renin-Angiotensin-Aldosterone* (RAAS). Stimulasi angiotensi II dan aldosteron akan mengaktifasi V-ATPase di glomerulus, sehingga meningkatkan sekresi ion H⁺ di luminal, sehingga membantu mengurangi keadaan asidosis metabolik yang disebabkan oleh hiperlaktatemia dari syok sepsis.^{1,5,18,19}

Menurut studi *cohort* yang dilakukan oleh peneliti terdahulu, asidosis yang terjadi pada penggunaan vasopressin akibat kondisi asidemia yang terjadi sebelum pemberian vasopressin pada keadaan syok sepsis. Keadaan asidemia menurunkan respon tubuh terhadap vasopressin. Mekanisme respons tekanan darah yang kurang terhadap vasopressin pada pasien dengan pH yang lebih rendah kemungkinan besar bersifat multifaktorial. Pertama, pengikatan vasopressin pada

reseptornya berkurang dalam keadaan asidosis. Asidosis intraselular dan ekstraselular menurunkan kontraksi sel otot polos pembuluh darah yang diinduksi vasopressin dengan mengurangi afinitas vasopressin untuk reseptor V1a. Mekanisme berkurangnya efek vasopressin dalam pengaturan asidosis ini berbeda dengan katekolamin, di mana ekspresi permukaan sel reseptor β 1 berkurang seiring dengan penurunan pH. Selain itu, asidosis menyebabkan hiperpolarisasi sel otot polos pembuluh darah melalui aktivasi saluran kalium yang peka terhadap adenosin trifosfat, penyerapan kalsium intraselular, dan peningkatan efek vasodilatasi yang dimediasi oleh oksida nitrat. Bersama-sama, mekanisme ini menurunkan respons vaskular terhadap agen vasoaktif endogen dan eksogen yang diberikan secara eksogen dalam keadaan asidemia. Selain itu, karena curah jantung berkurang pada kondisi asidemia, vasopressin dapat menjadi vasopresor suboptimal karena merupakan vasokonstriktor tanpa sifat inotropik. Bukti menunjukkan bahwa pada pasien dengan syok septik hiperdinamik, infus vasopressin dosis rendah tidak terkait dengan efek negatif pada inotropik. Namun, pada pasien dengan curah jantung awal yang rendah, vasopressin dapat menekan curah jantung lebih lanjut.²⁰

Simpulan

Berdasarkan parameter laju nadi, kelompok vasopressin memiliki nilai rerata yang lebih rendah dibandingkan kelompok norepinephrine. Tekanan darah sistolik dan MAP pada kelompok vasopressin memiliki peningkatan yang lebih signifikan dibanding dengan kelompok norepinephrine. Kadar laktat dan kadar ureum darah pada kelompok vasopressin lebih rendah secara signifikan pada jam ke-24 dibanding dengan kelompok norepinephrine. Terdapat rerata nilai pH yang lebih rendah (asidosis) pada kelompok norepinephrine pada jam ke-24 dibandingkan kelompok vasopressin.

Penelitian ini masih menggunakan parameter hemodinamik tradisional dan

statis seperti tekanan darah non-vasif, laju nadi, dan MAP sehingga akan memberikan hasil yang lebih inferior jika dibandingkan dengan penilaian hemodinamik secara non-invasif (USG, Ekokardiografi) dan invasive dalam mengukur kecukupan cairan. Hal ini merupakan kelemahan dari penelitian ini dimana belum ada penggunaan alat ukur hemodinamik baik secara non-invasif maupun invasive, sehingga peneliti menyarankan untuk dilakukannya penelitian yang lebih lanjut untuk membandingkan kedua vasopressor dengan menggunakan pemantauan hemodinamik secara non-invasif maupun invasif.

Daftar Pustaka

1. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006;32(11):1782-9.
2. Zhou FH, Song Q. Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil Med Res.* 2014;1(1):1-7.
3. Al-Husinat LI, Alsabbah A, Hmaid AA, Athamneh R, Adwan M, Hourani MN, dkk. Norepinephrine may exacerbate septic acute kidney injury: a narrative review. *J of Clin Med.* 2019;12(4):1373.
4. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G, Belletti A, Khanna AK. An updated "norepinephrine equivalent" score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care.* 2023;27(1):29.
5. Sedhai YR, Shrestha DB, Budhathoki P, Memon W, Acharya R, Gaire S, dkk. Vasopressin versus norepinephrine as the first-line vasopressor in septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Res.* 2022;8(3):185.
6. Lam SW, Barreto EF, Scott R, Kashani KB, Khanna AK, Bauer SR. Cost-effectiveness of second-line vasopressors for the treatment of septic shock. *J Crit Care.* 2020;55:48-55.
7. Jozwiak M. Alternatives to norepinephrine in septic shock: Which agents and when?. *J Intensive Medi.* 2022;2(04):223-32.
8. Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A, De Almeida JP, Gordon AC, Oliveira G, Landoni G. Vasopressin versus norepinephrine for the management of septic shock in cancer patients: the VANCS II randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2019;47(12):1743-50.
9. Haan BJ, Cadiz ML, Natavio AM. Efficacy and safety of vasopressin as first-line treatment of distributive and hemorrhagic shock states. *Ann Pharmacother.* 2022;54(3):213-8.
10. Okazaki N, Iguchi N, Evans RG, Hood SG, Bellomo R, May CN, dkk. Beneficial effects of vasopressin compared with norepinephrine on renal perfusion, oxygenation, and function in experimental septic acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2020;48(10):e951-8.
11. Kimia H, Um KJ, Belley-Cote EP, Waleed A, Farley C, Fernando SM, dkk. Canadian critical care society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anesth.* 2020;67(3):369-76.
12. Du B, An Y, Kang Y, Yu X, Zhao M, Ma X, dkk. Characteristics of critically ill patients in ICUs in mainland China. *Crit Care Medicine.* 2013;41(1):84-92.
13. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, dkk. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):1-13.
14. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van Herwaarden, AE. Norepinephrine dysregulates the immune response and compromises host defense during sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):830-42.
15. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Internal Med.* 2017;282(4):284-97.
16. Barzegar E, Ahmadi A, Mousavi S, Nouri M, Mojtahedzadeh, dkk. The therapeutic role of vasopressin on improving lactate

- clearance during and after vasogenic shock: microcirculation, is it the black box?. *Acta med Iran.* 2016;54(1):15–23.
17. Nagendran M, Russel JA, Walley KR, Bret SJ, Perkins GD, Hajjar L, dkk. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2019;45(6): 844–55.
 18. Szrama J, Smuszkiewicz P. An acid-base disorders analysis with the use of the Stewart approach in patients with sepsis treated in an intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(3):180–4.
 19. Giesecke, Torsten, et al. Vasopressin increases urinary acidification via V1a receptors in collecting duct intercalated cells. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN,* 2019;30(6): 946.
 20. Bauer SR, Sacha GL, Siuba MT, Lam SW, Reddy AJ, Duggal A, Vachharajani V. Association of arterial pH with hemodynamic response to Vasopressin in patients with septic shock: an observational cohort study. *Critical Care Explorations.* 2022;4(2):e0634.