

INTISARI

Latar belakang: Hipoperfusi dan hipoksia jaringan pada sepsis menyebabkan penumpukan ion hidrogen, penurunan ion bikarbonat (“*base*”) dan kenaikan laktat sebagai akibat dari disfungsi mitokondria dan berkurangnya oksidasi piruvat dalam mitokondria. Penumpukan ion hidrogen, penurunan ion bikarbonat dan kenaikan laktat menyebabkan terjadinya asidosis metabolik dimana nilai *base excess* merupakan indikator derajat asidosis metabolik.

Tujuan: Mengetahui korelasi nilai *base excess* dengan kadar laktat pada pasien sepsis.

Metode: Penelitian observasional prospektif dengan desain *cross sectional study*. Besar sampel adalah 29 pasien dewasa yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito dengan usia ≥ 18 tahun dan skor SOFA ≥ 2 . *Base excess* dan laktat didapatkan dalam 24 jam pertama terdiagnosis sepsis. Analisis korelasi dilakukan untuk mengetahui derajat hubungan antara *base excess* dengan laktat.

Hasil: Jumlah populasi sampel yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 36 pasien, 29 subjek memenuhi kriteria inklusi, dan sisanya 7 subjek dieliminasi karena penyakit gagal ginjal. Rerata usia subjek penelitian adalah $53,48 \pm 16,55$ tahun dengan 55,2 % laki-laki dan 44,8 % perempuan. Rerata skor SOFA pasien didapatkan $10,07 \pm 3,08$ dengan sumber infeksi terbanyak berasal dari paru-paru (69%). Rerata *base excess* adalah $-5,44 \pm 7,46$ mEq/L nilai terendah -19 mEq/L dan nilai tertinggi +10 mEq/L. Sebanyak 6 subjek dengan nilai *base excess* positif dan 23 subjek dengan nilai *base excess* negatif (*base deficit*). Rerata laktat adalah $3,76 \pm 2,66$ mmol/L. Rerata elektrolit normal dengan rerata natrium sebesar $141,76 \pm 8,33$ mmol/L dan rerata klorida adalah $105,86 \pm 8,36$ mmol/L. Sedangkan rerata albumin adalah $2,54 \pm 0,49$ g/dL. *Base excess* tidak berkorelasi signifikan secara statistik ($p = 0,103$; $r = -0,309$) dengan laktat. Sedangkan *base deficit* menunjukkan korelasi yang signifikan secara statistik ($p = 0,002$; $r = 0,609$) dengan laktat. Pada analisis multivariate didapatkan bahwa laktat merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap nilai *base excess* ($p = 0,049$; koefisien = $-0,987$). Kadar natrium dan klorida merupakan faktor lain yang berpengaruh signifikan secara statistik ($p = 0,011$; $p = 0,037$) terhadap nilai *base excess*. Elektrolit merupakan faktor lain yang berpengaruh signifikan secara statistik ($p = 0,011$ untuk natrium; $p = 0,037$ untuk klorida) terhadap *base excess*. Sedangkan albumin tidak memberikan pengaruh signifikan secara statistik ($p = 0,310$) terhadap *base excess*.

Kesimpulan: Korelasi nilai *base excess* dengan kadar laktat pada pasien sepsis yang di rawat di ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tidak signifikan secara statistik ($p = 0,103$) dan lemah ($r = -0,309$).

Kata kunci: *Base excess*, *base deficit*, laktat, sepsis, ICU

ABSTRACT

Background: *Tissue hypoperfusion and hypoxia in sepsis cause a build-up of hydrogen ions, a depletion of bicarbonate ion ("base") and an accumulation of lactate because of mitochondrial dysfunction and reduced pyruvate oxidation in the mitochondria. The accumulation of hydrogen ions, the decrease in bicarbonate ions and the increase in lactate cause metabolic acidosis where base excess is an indicator of metabolic acidosis.*

Objective: *To determine the correlation between base excess and lactate of septic patients.*

Method: *This research based on a prospective observational study with a cross sectional approach. The sample size was 29 adult patient ICU with age ≥ 18 years and SOFA score ≥ 2 . Base excess and lactate obtained within the first 24 hours upon diagnose of sepsis. Correlation analysis is performed to determine the degree of relationship between base excess and lactate.*

Result: *The total sample population obtained in this study were 36 patients, 29 subjects met the inclusion criteria, and the remaining 7 subjects were eliminated due to kidney failure. The mean age of the study subjects was 53.48 ± 16.55 years with 55.2% male and 44.8% female. The mean SOFA score of patients was 10.07 ± 3.08 with the largest source of infection coming from the lungs (69%). The mean base excess was -5.44 ± 7.46 mmol / L with lowest value was -19 mEq / L and highest value was $+10$ mEq / L. A total of 6 subject with positive base excess and 23 subject with negative base excess (base deficit). The mean lactate was 3.76 ± 2.66 mmol / L. The mean of electrolyte is normal with mean sodium of 141.76 ± 8.33 mmol / L and the mean of chloride is 105.86 ± 8.36 mmol / L. While the mean albumin level was 2.54 ± 0.49 g / dL. Base excess did not correlate statistically significant ($p = 0.103$; $r = -0.309$) with lactate. While base deficit showed a statistically significant correlation ($p = 0.002$; $r = 0.609$) with lactate. In multivariate analysis, it was found that lactate was the most influential factor on base excess ($p = 0.049$; coefficient = -0.987). Electrolytes were another factor that had a statistically significant effect ($p = 0.011$ for sodium; $p = 0.037$ for chloride) on base excess. While albumin did not have a statistically significant effect ($p = 0.310$) on base excess.*

Conclusion: *Correlation base excess and lactate in septic patients treated at ICU Dr. Sardjito Yogyakarta was not statistically significant ($p = 0.103$) and weak ($r = -0.309$).*

Keywords: *Base excess, base deficit, lactate, sepsis, ICU*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sepsis didefinisikan sebagai ketidakseimbangan respons penjamu terhadap infeksi yang menyebabkan terjadinya disfungsi organ yang mengancam nyawa. Sepsis dapat dianggap sebagai sindrom kelainan fisiologis, patologis dan biokimia akibat ketidakseimbangan respons imunologi penjamu. Sepsis menyebabkan gangguan terhadap sistem kardiovaskular, endokrin, metabolik, dan sistem koagulasi sehingga terjadi hipoperfusi jaringan dan ketidakseimbangan antara pasokan oksigen dengan kebutuhan jaringan yang pada akhirnya menyebabkan hipoksia dan disfungsi organ. (Singer *et al.*, 2016; Gül *et al.*, 2017; Arwyn-Jones & Brent, 2019)

Sepsis menjadi masalah utama dalam perawatan kesehatan di rumah sakit yang membunuh jutaan orang di dunia setiap tahunnya. Sepsis menghabiskan 20 miliar dollar atau sekitar 5,2 persen dari total biaya rumah sakit di Amerika Serikat pada tahun 2011. Sepsis menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien kritis di ruang rawat intensif dan insidensinya meningkat dua kali lipat dalam sepuluh tahun terakhir. Berdasarkan data dari *Surviving Sepsis Campaign* angka mortalitas sepsis adalah 41% di Eropa dan 28.3% di Amerika Serikat. Penelitian tentang sepsis di Asia Tenggara yang dilakukan oleh Limmathurotsakul tahun 2013-2015 yang melibatkan 13 rumah sakit di Indonesia, Thailand dan Vietnam menunjukkan bahwa *severe sepsis* berhubungan dengan

peningkatan mortalitas pada pasien anak dan dewasa. (Gül *et al.*, 2017; Limmathurotsakul, 2017; Mohr *et al.*, 2018)

Laktat merupakan salah satu biomarker yang sensitif pada sepsis. Peningkatan laktat pada sepsis terjadi akibat perfusi jaringan yang menurun sehingga oksigenasi jaringan menjadi tidak adekuat. Pemeriksaan laktat sebagai salah satu komponen kampanye “*bundle sepsis*” menjadi pemeriksaan yang direkomendasikan pada pasien dengan sepsis. Kadar laktat awal mampu memberikan gambaran prognosis pada pasien sepsis. Kadar laktat > 4 mmol/L berhubungan erat dengan peningkatan mortalitas yang membutuhkan tindakan resusitasi cairan segera dan bersihan laktat menjadi nilai normal berhubungan dengan penurunan mortalitas. (Singer *et al.*, 2016; Mohr *et al.*, 2018; Pongmanee & Vattanavanit, 2018)

Base excess didefinisikan sebagai konsentrasi asam atau basa yang dibutuhkan untuk mengembalikan nilai pH satu liter sampel *whole blood* yang teroksigenasi sempurna pada suhu 37° C dan tekanan gas karbondioksida 40 mmHg secara *in vitro* menjadi normal (7,40). *Base excess* dianggap sebagai indikator yang mampu menggambarkan gangguan asam basa yang bersifat metabolik dimana nilai *base excess* yang negatif (*base deficit*) menunjukkan adanya defisit basa dan menggambarkan terjadinya asidosis metabolik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nilai *base excess* berkorelasi dengan peningkatan laktat pada pasien sepsis dan dapat memprediksi kadar laktat pada pasien sepsis. (Toledo Maciel, Teixeira Noritomi & Park, 2010; Montassier *et al.*, 2012; Berend, 2018)

Asidosis metabolik merupakan gangguan asam basa yang sering terjadi pada pasien sepsis. Adanya hipoperfusi jaringan pada sepsis menyebabkan hipoksia dan disfungsi mitokondria sehingga oksidasi piruvat melalui siklus krebs dalam mitokondria terganggu. Akibatnya terjadi penumpukan ion hidrogen, penurunan ion bikarbonat dan peningkatan kadar laktat karena peningkatan oksidasi piruvat menjadi laktat di dalam sitosol. Laktat merupakan anion kuat yang dapat mempengaruhi keseimbangan asam basa. Pendekatan asam basa model *Stewart* menunjukkan bahwa peningkatan laktat dapat mengakibatkan penurunan *strong ion difference* (SID) yang menandakan terjadinya asidosis metabolik dimana nilai *base excess* merupakan indikator dari asidosis metabolik. Meskipun begitu, pemeriksaan laktat masih belum digunakan secara rutin di rumah sakit perifer karena keterbatasan sarana dan biaya. Nilai *base excess* yang merupakan bagian dari standar pemeriksaan analisis gas darah mungkin dapat menjadi alternatif pemeriksaan kadar laktat pada pasien sepsis. (Story, 2016; Pongmanee & Vattanavanit, 2018)

B. Rumusan Masalah

Pada pasien sepsis terjadi hipoperfusi jaringan yang menyebabkan hipoksia, disfungsi mitokondria dan terganggunya oksidasi piruvat dalam mitokondria. Akibatnya terjadi penumpukan ion hidrogen, penurunan ion bikarbonat dan peningkatan kadar laktat yang menyebabkan terjadinya asidosis metabolik. Nilai *base excess* merupakan indikator derajat asidosis metabolik.

C. Pertanyaan Penelitian

Apakah terdapat korelasi antara nilai *base excess* dengan kadar laktat pada pasien sepsis?

D. Tujuan Penelitian

Mengetahui korelasi nilai *base excess* dengan kadar laktat pada pasien sepsis.

E. Manfaat Penelitian

Harapan peneliti bahwa hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi:

1. Peneliti, dalam hal mengoptimalkan pengembangan potensi diri dan keilmuan.
2. Pendekatan diagnosis dimana nilai *base excess* mungkin berkorelasi dengan kadar laktat sehingga menjadi alternatif pemeriksaan kadar laktat pada pasien sepsis.
3. Perkembangan ilmu pengetahuan, sebagai informasi dan bahan referensi dalam upaya menerangkan korelasi nilai *base excess* dengan kadar laktat pada pasien sepsis.

F. Keaslian Penelitian

Sejauh ini peneliti belum menemukan penelitian serupa yang pernah dilakukan di RSUP Dr. Sardjito yang menilai korelasi antara nilai *base excess* dengan kadar laktat pada pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Sardjito. Meskipun begitu, terdapat beberapa penelitian terkait nilai *base excess* dengan kadar laktat yang pernah dilakukan di luar negeri seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Penelitian di luar negeri yang pernah dilakukan terkait korelasi nilai *base excess* dengan kadar laktat pada pasien sepsis

No.	Peneliti	Tahun	Sampel	Desain Penelitian	Hasil
1	Pongmanee W, <i>et.al</i>	2018	115 pasien syok sepsis dengan sentra tunggal di IGD RS tersier Songklanagarind Thailand	Observasional Prospektif Kohort	Terdapat korelasi sedang antara laktat dengan <i>base excess</i> dengan angka korelasi $r = -0,59$ ($r^2 = 0,35$; 95%CI, -0,69 sampai -0,44; $p < 0,001$)
2	Montassier E, <i>et.al</i>	2010	224 pasien severe sepsis dengan sentra tunggal di IGD RS pendidikan Nantes Prancis	Observasional Prospektif Kohort	Terdapat korelasi kuat antara kadar laktat > 3 mmol/L dengan nilai <i>base excess</i> < -4 mmol/L dengan angka korelasi $r = -0,67$; $p < 0,001$ dan mampu memprediksi laktat dengan sensitivitas 91,1% (95%CI, 85,5% - 96,6%) dan spesifisitas 88,6% (95%CI, 83,0% - 94,2%)

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Patogenesis Sepsis

Sistem imun merupakan sebuah “usaha tim” yang melibatkan berbagai komponen yang berinteraksi satu dengan lainnya seperti layaknya sebuah orkestra. Respons imun terhadap agen patogen secara umum melibatkan imun bawaan (non spesifik) dan adaptif (spesifik). Lini pertama pertahanan terhadap agen patogen berupa barrier fisik seperti kulit dan membran mukosa. Pertahanan lini kedua terhadap agen patogen adalah sistem imun bawaan yang meliputi, makrofag, sel dendritik, sel mast, neutrofil, eosinofil dan sel *natural killer* (NK) yang juga bertanggung jawab sebagai penggerak dan pengontrol sistem imun adaptif. (László *et al.*, 2015)

Respons tubuh terhadap infeksi dimulai ketika sistem imun bawaan terutama makrofag mengenali dan berikatan dengan agen patogen. Proses ini diawali dengan *pattern recognition receptors* (PRRs) yang diekspresikan pada permukaan sel imun mampu mengenali dan berikatan dengan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs) yang diekspresikan pada permukaan agen patogen. PRRs juga mampu mengenali sinyal endogen *damaged-associated molecular pattern* (DAMPs) yang dilepaskan dari mitokondria karena kerusakan sel akibat trauma atau proses inflamasi itu sendiri. (Taeb, Hooper & Marik, 2017)

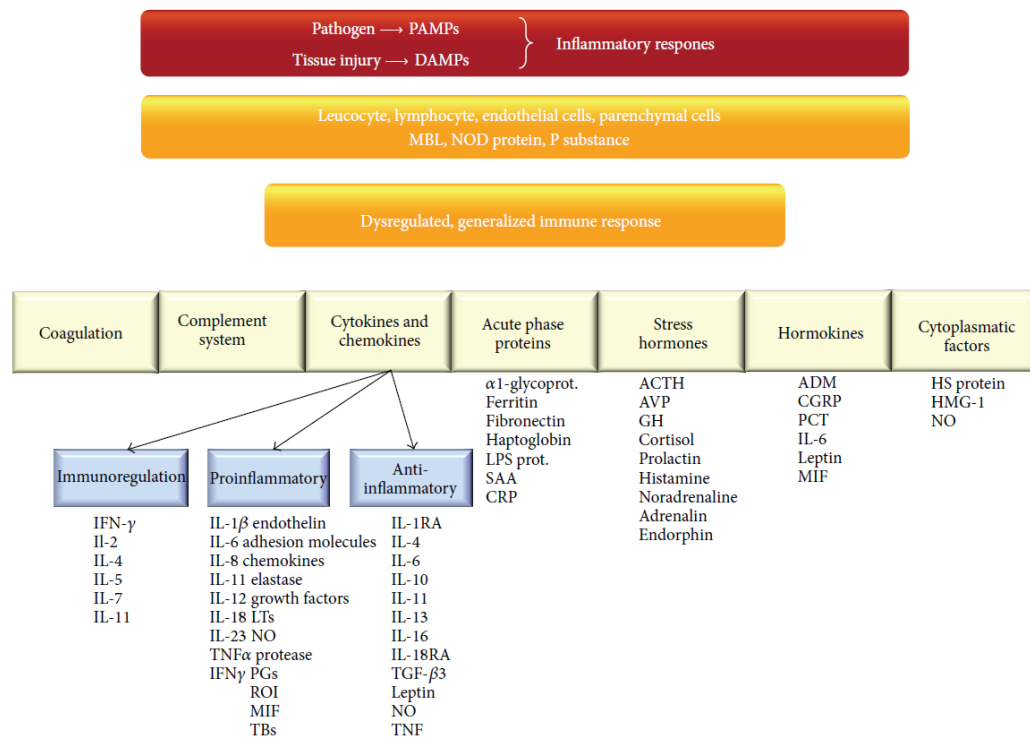
Ikatan antara PRRs sel imun bawaan pada PAMPs agen patogen mengawali serangkaian proses yang menyebabkan terjadinya fagositosis agen patogen dan

debris jaringan yang rusak oleh makrofag. Proses ini diikuti dengan makrofag melepaskan agen pro-inflamasi dan anti-inflamasi berupa sitokin seperti *interleukin* (IL)-1, IL-6, IL-8, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *chemokine* dan nitrit oksida yang merekrut lebih banyak sel inflamasi lainnya serta mengaktifkan sistem imun adaptif yang membantu proses eradikasi agen patogen. (Taeb, Hooper & Marik, 2017)

Sistem imun adaptif merupakan pertahanan lini ketiga yang bekerja berdasarkan proses maturasi dan proliferasi yang dipengaruhi oleh *cytokine-signature* dari sistem imun bawaan. Singkatnya *cytokine-signature* dari neutrofil dan makrofag akan memberi sinyal melalui sel dendritik kepada sel limfosit B dan T dimana melalui proses maturasi dan proliferasi akan mengekspresikan reseptor permukaan sel yang berbeda baik terlarut maupun terikat membran. Respons sistem imun adaptif berupa matriks terlarut terdiri dari sitokin, *chemokin*, faktor koagulasi, dan protein fase akut yang membentuk kompleks jaringan. (László *et al.*, 2015)

Pada kondisi normal terdapat keseimbangan antara agen pro inflamasi dengan anti-inflamasi sehingga respons inflamasi hanya terbatas di tempat infeksi dan terjadi resolusi imunologi dengan hasil akhir eradikasi agen patogen dan penyembuhan jaringan. Namun ketika terjadi ketidakseimbangan, maka proses inflamasi lokal menjadi tidak terkendali dan menyebar menjadi sistemik yang mengakibatkan terjadinya *cytokines-chemokine storm*. Pada kondisi ini terjadi gangguan respons sistem imun adaptif yang justru menyebabkan terjadinya imunoparalisis yang semakin melemahkan sistem imun sehingga menjadi lebih rentan terhadap infeksi oportunistik. Dengan kata lain proses penyakit menjadi sistemik dan berpotensi menimbulkan kerusakan organ vital lain di tempat yang

jauh dari tempat infeksi hingga menimbulkan disfungsi klinis yang disebut dengan sepsis. Secara singkat proses terjadinya infeksi seperti pada gambar 1. (László *et al.*, 2015; Taeb, Hooper & Marik, 2017)



Gambar 1. Patogenesis terjadinya sepsis (László *et al.*, 2016)

B. Skor SOFA

Sepsis merupakan sebuah proses yang “*continuum*” yang diawali dari disregulasi respons imun lokal dan berkembang menjadi sistemik yang menyebabkan terjadinya disfungsi organ. Berdasarkan konsensus internasional ketiga terjadinya disfungsi organ dapat dinilai dengan menggunakan *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA). Skor SOFA menilai derajat keparahan disfungsi organ dengan menggunakan enam parameter yang terdiri dari tekanan

parsial oksigen (PaO₂), kreatinin, bilirubin, tekanan darah rerata, jumlah trombosit dan tingkat kesadaran. (Wentowski, Mewada & Nielsen, 2019)

Disfungsi organ akibat sepsis ditegakkan apabila terdapat perubahan akut total skor SOFA ≥ 2 setelah terjadinya infeksi. Skor SOFA awal dianggap nol pada pasien yang tidak diketahui memiliki disfungsi organ sebelumnya. Penilaian disfungsi organ menggunakan skor SOFA dapat dilihat pada tabel 2. (Singer *et al.*, 2016)

Tabel 2. Parameter laboratorium pada skor SOFA (Singer *et al.*, 2016)

Sistem Organ	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi: PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Renal: Kreatinin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9; urine output ≤ 500 ml/hari	>5.0; urine output <200ml/hari
Hepar: bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiovaskular: Hipotensi	Tidak ada hipotensi	MAP <70mm Hg	Dopamine Dobutamin (semua dosis)	Dopamine >5 μ g/kg/mnt, epinefrin ≤ 0.1 μ g/kg/mnt atau norepinefrin ≤ 0.1 μ g/kg/mnt	Dopamine >15 μ g/kg/mnt, epinefrin >0.1 μ g/kg/mnt atau norepinefrin >0.1 μ g/kg/mnt
Hematologi: Angka trombosit (10 ³ / μ L)	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Neurologi: Skor Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6

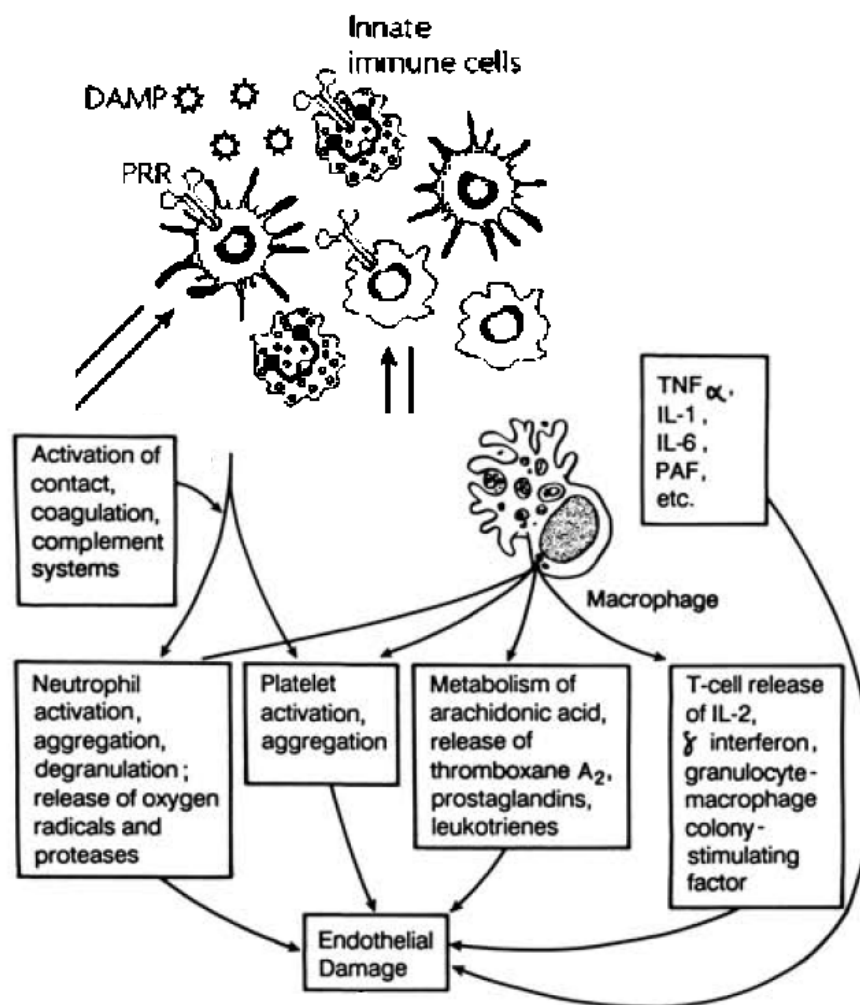
C. Disfungsi Endotelium

Endotelium merupakan organ target yang paling sering mengalami kerusakan pada sepsis dan kerusakan sel endotel menjadi penyebab utama terjadinya kegagalan sirkulasi. Sel endotel pembuluh darah termasuk salah satu sel yang kontak langsung dengan molekul agen patogen yang bersirkulasi. Sel endotel ini mempunyai mekanisme untuk mengenali molekul agen patogen yang kemudian menginisiasi pelepasan mediator inflamasi. (Peters, 2003)

Molekul agen patogen yang masuk ke dalam sirkulasi darah akan menyebabkan aktivasi sistem kontak (faktor XII, *prekalikrein* dan *high-molecular-weight kininogen*) yang mengaktifkan kaskade koagulasi dan sistem komplemen. Hal ini kemudian diikuti dengan pelepasan mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 dan *platelet activating factor* (PAF) oleh sel endotel dan monosit. Asam arakhidonat kemudian dimetabolisme untuk membentuk leukotrien, tromboksan A₂ dan prostaglandin khususnya prostaglandin E₂ (PGE₂) dan prostaglandin I₂ (PGI₂). IL-1 dan IL-6 mengaktifkan sel T untuk memproduksi *interferon* (INF)- γ , IL-2, IL-4 dan *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*. (Bone, 1991; Aird, 2003)

Sitokin dan mediator inflamasi yang beredar secara langsung mempunyai efek terhadap endotelium pembuluh darah. Paparan terhadap TNF- α , PAF, leukotrien dan tromboksan A₂ dapat menyebabkan kerusakan *glycocalyx* dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga terjadi kebocoran komponen intravaskuler. Nitrit oksida menjadi penyebab vasodilatasi sistemik melalui aktivasi enzim *guanylyl cyclase* dan inhibisi respons vasokonstriksi.

Aktivasi platelet dan kaskade koagulasi menyebabkan kerusakan endotel melalui pembentukan mikrotrombus, vasokonstriksi arteriola dan stimulasi neutrofil. Sistem komplemen terutama komplemen C3a dan C5a menginduksi terjadinya nekrosis atau apoptosis endotelium baik secara langsung maupun aktivasi neutrofil. Kerusakan endotel akibat aktivasi neutrofil terjadi ketika proses degranulasi yang melepaskan radikal bebas, agregasi melalui pembentukan mikro emboli serta aderensi ke endotelium dengan vasodilatasi. Mekanisme terjadinya disfungsi endotel seperti yang terlihat pada gambar 2. (Bone, 1991; Harlan, 2010)



Gambar 2. Mekanisme terjadinya disfungsi endotel pada sepsis (Bone, 1991)

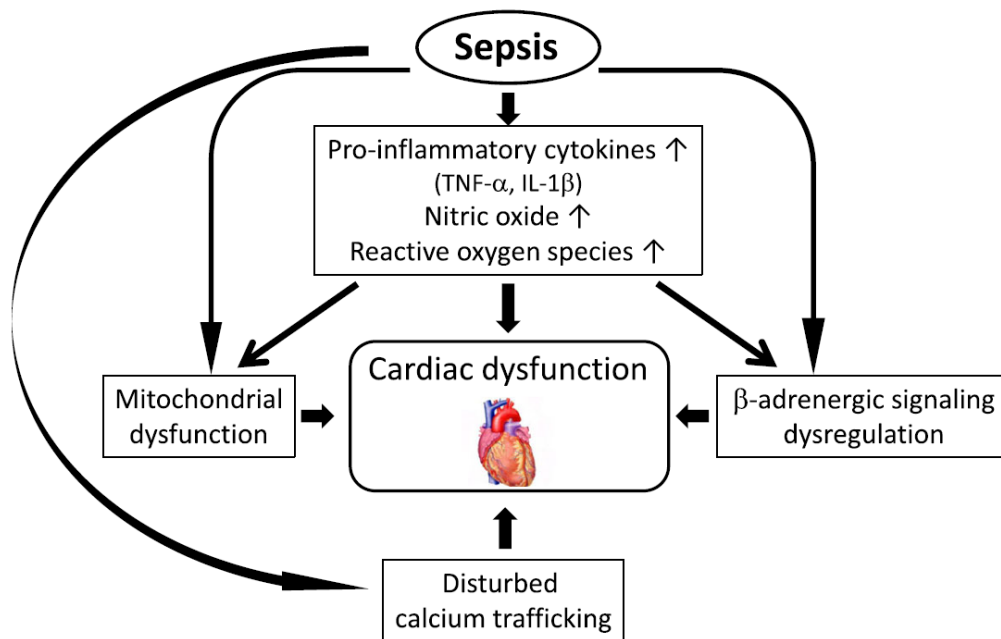
Edema interstitial akibat kerusakan endotelium menyebabkan jarak antar sel melebar sehingga terjadi penurunan gradien oksigen. Penurunan volume intravaskuler akibat ekstrasvasasi komponen darah serta penurunan tahanan vaskular akibat vasodilatasi sistemik menyebabkan terjadinya hipoperfusi jaringan. Ketiga faktor tersebut menjadi penyebab utama penurunan pasokan oksigen pada sepsis. (Bone, 1991; Leach & Treacher, 2002; Harlan, 2010)

D. Disfungsi Miokardium

Sepsis-induced cardiac dysfunction merupakan sebuah komorbid yang sering terjadi pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Calvin *et al.* (1981) adalah orang yang pertama kali melaporkan terjadinya disfungsi miokardium pada sepsis yang ditandai dengan penurunan fraksi ejeksi dan bertambahnya *end-diastolic volume index*. Peter *et al.* juga menemukan hal yang serupa pada pasien sepsis yang selamat dimana kondisi tersebut akan pulih pada hari ketujuh sampai sepuluh setelah onset sepsis. Namun, pada pasien sepsis yang meninggal didapatkan bahwa fraksi ejeksi dan volume akhir diastolik tetap normal, sehingga disimpulkan bahwa terjadinya disfungsi miokardium sebenarnya merupakan mekanisme protektif tubuh terhadap otot jantung. (Merx M.W. & Weber C., 2007)

Mekanisme pastinya terjadinya disfungsi miokardium pada sepsis masih belum jelas dan diperkirakan merupakan sebuah proses yang multifaktorial. Terjadinya iskemia global dan gangguan aliran darah koroner akibat penurunan volume intravaskuler, edema sel endotel dan miokardium menjadi penyebab salah satu terjadinya disfungsi miokardium. Mediator pro inflamasi sitokin yang beredar seperti TNF- α , dan IL-1 β mempunyai efek kardio depresan yang menurunkan

kinerja sel otot jantung. Mediator lain seperti nitrit oksida dapat menurunkan sensitivitas serabut otot jantung terhadap kalsium, menurunkan respons terhadap stimulasi β -adrenergic melalui mekanisme *downregulation* reseptor β . Nitrit oksida juga menyebabkan disfungsi mitokondria akibat inhibisi fosforilasi oksidatif dan produksi *adenosine triphosphate* (ATP) sehingga menyebabkan terjadinya *cytopathic hypoxia* yang berkontribusi terhadap terjadinya berbagai disfungsi organ termasuk miokardium. Berbagai mekanisme yang dapat menyebabkan terjadinya disfungsi miokardium pada sepsis seperti pada gambar 3. (Suzuki *et al.*, 2017)



Gambar 3. Mekanisme disfungsi miokardium pada sepsis (Suzuki *et al.*, 2017)

Disfungsi miokardium dapat menurunkan kontraktilitas otot jantung dan *cardiac output*. Akibatnya kondisi hemodinamik terganggu dan distribusi oksigen ke seluruh jaringan tubuh menjadi kurang. Oleh karena itu, terjadinya disfungsi miokardium akan menambah kontribusi terhadap terjadinya hipoperfusi, hipoksia jaringan serta disfungsi organ pada sepsis. (Suzuki *et al.*, 2017)