

PENATALAKSANAAN SEPSIS AKI PADA PASIEN *MULTIPLE MYELOMA* DENGAN HIPERKALSEMIA BERAT

Agus Sumedi

Universitas Islam Sumatera Utara

e-mail : ibnusina0216@gmail.com

ABSTRACT

This case report talking about a female 56 yo with Multiple Myeloma (MM) suffer from Pneumonia and Acute Kidney Injury (AKI). MM is haematology cancer produce free light chain that impair renal tubulus, cause anemia, bone lesion and hypercalcemia. This patient came to hospital with severe pneumonia, acute kidney injury and severe hypercalcemia. In intensive care unit supported by mechanical ventilation, diuretic, antibiotics administration, haemodialysis, vasoactive agents, bisphosphonate and others. The acitenobacter baumannii was identified from sputum culture and then developed become multidrug resistant leading to septic shock and multi organs dysfunction and death in two weeks.

Keywords: Multiple Myeloma, pneumonia, AKI, hypercalcemia, multi drugs resistant.

1. PENDAHULUAN

Multiple myeloma (MM) yang juga dikenal sebagai *plasma cell myeloma* merupakan kanker hematologi/sel plasma, suatu tipe sel darah putih yang dalam keadaan normal bertanggung jawab untuk memproduksi antibodi. Faktor resiko penyakit MM antara lain peminum alkohol dan obesitas (Dimopoulos, 2008). Di Amerika terjadi pada 6.5 orang dari 100.000 penduduk pertahun, dengan mortalitas 3.4/100.000 pertahun. Usia 61 tahun dimana laki-laki lebih banyak daripada perempuan (Nucci, 2009).

Penyakit ini ditandai dengan jumlah yang berlebihan dari plasma sel abnormal didalam sum-sum tulang dan over produksi imunoglobulin monoklonal (Ig G, Ig A, Ig D, Ig E) atau *Bence Jones Protein (free monoclonal atau gamma light chain/free light chain)*. Osteoporosis sering terjadi yang biasanya mengenai pelvis, ruas tulang belakang, iga dan tulang tengkorak (Terpos, 2015; Bradley, 2005). Komplikasi lain meliputi lesi tulang (80-90%), hiperkalsemia (30%) dan gagal ginjal (20-25%). Gejala/komplikasi penyakit ini dikenal dengan CRAB (**hyperCalsemia,**

Renal failure, Anemia, Bonelesion), sehingga CRAB juga digunakan sebagai kriteria diagnosa *Multiple Myeloma* simptomatis. Untuk diagnosa definitif diperlukan beberapa pemeriksaan darah atau urin antara lain protein elektroforesis, adanya *free lightchain, Bence Jones Protein* atau biopsi sumsum tulang (Dimopoulos, 2008; Bradley, 2005).

Terapi MM berdasarkan pertimbangan usia pasien dan komorbiditas, yang meliputi asam zolodronik, pamidronat atau dosis tinggi kemoterapi dengan autologous transplantasi stem sel hematopoetik. Terapi dosis tinggi yang paling umum digunakan adalah lenalidomide deksametason dan regimen dasar bortezomide (Terpos, 2015; Tosi, 2015). MM termasuk penyakit yang disertai dengan *immunosuppressive*. Studi terbaru melaporkan resiko infeksi bakteri adalah tujuh kali lipat lebih tinggi dan resiko infeksi virus 10 kali lipat lebih tinggi dibanding orang normal. Infeksi yang paling sering adalah pneumonia, bila terjadi pneumonia mudah sekali berkembang menjadi sepsis dan syok sepsis (Terpos, 2015).

Definisinya sepsis dan syok sepsis menurut *Society of Critical Care Medicine's* (SCCM) dan *European Society of Intensive Care Medicine's* (ESICM) pada konsensus sepsis-3. Bila terjadi sepsis, antibiotika yang efektif harus diberikan dalam 6 jam sejak timbulnya hipotensi sebab keterlambatan 1 jam setelah 6 jam itu akan menurunkan survival 7.6 % (kumar, 2006; Singer, 2016).

Mekanisme terjadinya gagal ginjal pada MM adalah karena *akumulasi free light chain* pada tubulus ginjal dan akibat hiperkalsemia. Penatalaksanaan gagal ginjal pada MM meliputi terapi suportif (hidrasi yang adekuat), dan mekanik (hemodialisa dengan filter khusus, *plasma exchange*, *free light chain removal with dialysis*).

Plasma exchange direkomendasikan pada kasus dengan gagal ginjal untuk mengurangi secara cepat konsentrasi *free light chain* untuk mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut. Pada *Multiple Myeloma* yang membandel disertai gagal ginjal dan hiperkalsemia dapat dilakukan hemodialisa, *plasma exchange* dikombinasi dengan kemoterapi dosis tinggi, dalam hal ini regimen bortezomid dilaporkan paling efektif. Dengan terapi dosis tinggi diikuti dengan transplantasi autologous median survival mencapai lebih kurang 4.5 tahun pada tahun 2003 dibanding dengan terapi standard yang hanya mencapai lebih kurang 3.5 tahun (Terpos, 2015; Tosi, 2015; Chu, 2013).

Literatur lain mengatakan bila multiple myeloma disertai gagal ginjal maka median survivalnya kurang dari 2 tahun. Menurut International Staging System 2005, median survival stadium I = 62 bulan, stadium II = 45 bulan, stadium III = 29 bulan (Nucci, 2009).

2. METODE PENELITIAN

Pada hari perawatan ke-1, *urine output* < 0.5 ml/kg/jam/6jam I. Infiltrat bilateral, odem paru kesan AKI dengan overload.

Overload diatasi dengan lasix 2 mg/jam didapat *urine output* menjadi 0.5 ml/kg/jam/24 jam. Ureum/Creatinin tinggi bermakna, hiperkalsemia berat APACHE score = 24, prediksi mortalitas 49.7%.

Ventilasi mekanik untuk memperbaiki oksigenisasi yang terganggu. Pada hari perawatan ke-2, keadaan umum sakit berat, hemodinamik stabil. Perbaikan *urine output* menjadi 0.7 ml/kg/menit. Ureum/Creatinin dan gambaran foto torak relatif sama dengan hari pertama. AGDA lebih baik dari hari sebelumnya. Ini mengesankan bahwa odem paru berkurang. SOFA score = 9, prediksi mortalitas 33%. SAPS II score = 56, prediksi mortalitas 59.8%.

Pada hari perawatan ke-3, keadaan umum sakit berat. Tekanan darah cenderung turun, *urine output* meningkat menjadi 0.9 ml/menit.

Balans kumulatif +1300 ml. Lasix 4 mg/jam. HD belum dilakukan. Sputum bertambah kental dan asidosis respiratorik, paru kiri kurang mengembang. Pastikan posisi ETT, bebaskan mucus plaque bila ada, naikkan *minute volume*. SOFA = 12, prediksi mortalitas 95%. SAPS II = 53, prediksi mortalitas: 53%.

Pada hari perawatan ke-4, keadaan umum buruk, MAP turun kurang dari 65 mmHg. Asidosis metabolik. Laktat meningkat menjadi 3.2 mmol/l. Mulai diberikan norepinefrin 0.05 ug/kg/menit. Lasix 4 mg/jam dengan *urine output* meningkat. Dilakukan HD I. Posst HD creatinin turun. Balans kumulatif +874 ml.

Pada hari perawatan ke-5, keadaan umum buruk, MAP dipertahankan lebih dari 65 mmHg. *Urine output* 0.9 ml/kg/jam dengan lasix 10 mg/jam. Asidosis respiratorik. Ganti antibiotik dengan meropenem dan levofloxacin ditambah fluconazole. Metil prednisonolon untuk hiperkalsemia. SOFA = 11, prediksi mortalitas 50%. SAPS II = 53, prediksi mortalitas: 53%.

Hari perawatan ke-6, keadaan umum buruk, hemodinamik masih didukung oleh

norepinefrin, vasopressin dan dobutamin. MAP dipertahankan lebih dari 65 mmHg. Terdapat fluktuasi MAP kurang dari 65 mmHg. Asidosis respiratorik, gangguan ventilasi paru karena sputum dan *mucus plaque*. Diatasi dengan pengisapan slem secara intensif, RR dinaikkan.

Pada hari perawatan ke-7, hemodinamik relatif sama dengan hari sebelumnya. Asidosis respiratorik semakin nyata. Gangguan pengembangan paru kiri diduga karena efusi pleura kiri. Dilakukan WSD untuk efusi pleura. RR ventilator dinaikkan menjadi 20 kali permenit.

Pada hari perawatan ke-8, keadaan umum buruk hemodinamik didukung dengan norepinefrin, vasopressin dan dobutamin. MAP konsisten lebih dari 65 mmHg. Tanda-tanda atelektase: dilakukan reintubasi dan bronkoskopi, asidosis respiratorik perbaikan, pH:7.26 dan CO₂: 44. Efusi pleura berkurang. Ditemukan sputum banyak dan kental, tanda inflamasi kronis, tidak terlihat nodul/masa. Dilakukan HD yang ke III.

Pada hari perawatan ke-9, hemodinamik didukung dengan norepinefrin, vasopressin dan dobutamin. MAP konsisten lebih dari 65 mmHg. Cenderung takkikardi. Urine Output: 0.7 ml/kg/jam. Balans kumulatif: +1786 ml.

Pada hari perawatan ke-10, keadaan umum buruk, hemodinamik didukung dengan norepinefrin, vasopressin dan dobutamin. MAP konsisten lebih dari 65 mmHg. Cenderung takkikardi. Reintubasi untuk ganti ETT karena *mucus plaque*. Urine output: 0.9 ml/kg/jam. Balans kumulatif 1470 ml.

Pada hari perawatan ke-11, keadaan umum buruk, hemodinamik buruk, MAP fluktuatif rendah mencapai 60 mmHg. Urine Output 0.33 ml/kg/jam. Saturasi O₂ arteri dipertahankan 88-90%, PCO₂ meningkat menjadi 60.

Pada hari perawatan ke-12, keadaan umum buruk, hemodinamik tidak stabil, ditopang oleh norepinefrin 0.7 ug/kg/menit,

vasopressin 0.04 U/menit dan dobutamin 5-10 ug/kg/menit. MAP masih fluktuatif sampai 55 mmHg, anuri, asidosis respiratorik berat, hiperkarbia (PCO₂: 90). Lekosit: 20.700. SOFA = 14, mortalitas: 95%. SAPS II = 71, prediksi mortalitas 85%. Ganti antibiotik karena diketahui antibiotik telah resisten.

Pada hari perawatan ke-13, hemodinamik tidak stabil, MAP 65 mmHg sulit dicapai. Anuria, akral dingin, *capillary refill* lebih dari 3 detik, laktat 3.4 mmol/L. Asidosis respiratorik berat dengan pH: 7.12 (PCO₂: 78), anuri, balans kumulatif +3627 ml. Hasil kultur: *Acitenobacter b.* panresisten.

Pada hari perawatan ke-14, Keadaan umum buruk, hemodinamik tidak stabil, MAP 40 mmHg cenderung menurun. Asidosis respiratori dan metabolik. HR masih kompensasi sampai 140 x/menit kemudian melambat sampai bradikardi. Pada pukul 19.30 WIB nadi tidak teraba, gambaran EKG asistol. Tidak dilakukan resusitasi jantung paru dan pasien dinyatakan meninggal pukul 20.30 WIB.

3. PEMBAHASAN

Pasien ini dengan riwayat nyeri tulang belakang akibat fraktur vertebra torakal 2-4 yang diduga karena *Multiple Myeloma*. Setelah tirah baring di rumah selama lebih kurang 1 bulan, pasien ini masuk instalasi gawat darurat rumah sakit karena sesak nafas selama 3 hari dan keadaan umum yang menurun.

Gejala-gejala klinis pada pemeriksaan fisik pasien terlihat sesak disertai adanya sputum, frekwensi nafas 28 kali permenit, febris (39⁰ C), ronki basah kasar pada kedua lapangan paru. Hasil serial pemeriksaan foto torak berupa infiltrat bilateral dan gambaran odem paru, lekosit 14.600, darah tepi 91% neutropil batang. Berdasarkan kriteria CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) pasien ini didiagnosa sebagai CAP (*Community Acquired Pneumonia*). Selanjutnya mengalami gagal nafas sehingga mendapat

tindakan intubasi dan ventilasi mekanik. Selama hampir 24 jam pertama dirawat di unit IGD pasien mendapat antibiotik ceftriaxone 1 kali 2 gr, analgetik, sedasi dan cairan Ringer Laktat 1500 ml dengan produksi urin lebih kurang 1 ml/kg/jam.

Pada hari perawatan pertama di ICU didapatkan produksi urin 6 jam pertama < 0.5 ml/kg/jam disertai dengan nilai ureum dan creatinin yang tinggi (274 mmol/L dan 6.7 mg/dl). Menurut kriteria diagnostik *Kidney Disease Improvement Global Outcomes* (2012), pasien ini mengalami AKI (*Acute Kidney Injury*). Setelah dilakukan evaluasi ulang berdasarkan kriteria q SOFA (tekanan darah sistol \leq 100 mmHg, perubahan mental, frekwensi nafas lebih dari 22 kali permenit) diagnosa selanjutnya adalah Sepsis CAP dan AKI pada MM.

ICU didapat APACHE II score = 24, dengan prediksi mortalitas 49.7%

Pada kasus ini, AKI mungkin berkaitan dengan sepsis Pneumoni atau komplikasi dari penyakit MM sendiri atau keduanya terjadi secara bersamaan.

Murugan R. dkk melakukan studi prospektif yang melibatkan 1800 pasien melaporkan bahwa AKI sering terjadi pada pasien pneumoni baik yang dengan sepsis ringan ataupun yang berat, dimana ditemukan marker inflamasi dan fibrinolisis. Pada pasien-pasien CAP dengan AKI ditemukan adanya respon imun yang lebih tinggi dibanding CAP tanpa AKI. Menurut teori lama hipoperfusi dihubungkan dengan iskemi ginjal yang mengakibatkan nekrosis tubular akut. Tetapi banyak fakta menunjukkan AKI juga terjadi pada fase awal sepsis tanpa adanya gangguan cardiac output, bahkan AKI juga terjadi pada infeksi tanpa gejala sistemik.

Belakangan ini patofisiologi Sepsis AKI dianggap bersifat multifaktor meliputi tekanan filtrasi glomerulus, distribusi *renal blood flow*, disfungsi sistem mikrovaskuler ginjal, inflamasi, stres oksidatif interaksi dari fragmen-fragmen patogen dengan sel

ginjal, efek sitotoksik sepsis yang memicu sitokin storm dan interaksi antara organ-organ yang mengalami kerusakan (Mandel, 2007; Delinger, 2013).

Sedangkan mekanisme terjadinya gagal ginjal pada MM adalah penumpukan *free light chain protein* pada tubulus yang menyebabkan sumbatan dan kerusakan tubulus. Pada penyakit MM simtomatis dikenal kumpulan gejala klinis/kriteria diagnosa berupa **CRAB**: *hypercalcemia, renal failure, anemia, dan bone lesion* (Nucci, 2009; Terpos, 2015). Sebelumnya telah diketahui adanya multiple fraktur kompresi vertebra thorakal 2 sampai 4, maka AKI dan hiperkalsemia pada kasus ini diduga sebagai bagian dari gejala/komplikasi dari MM. Dari riwayat dan keluhan serta nilai creatinin sebelumnya dan pemeriksaan USG ginjal yang dilakukan di ICU tidak ditemukan tanda-tanda *Cronic Kdney Disease* (CKD).

Terapi CAP menurut guideline IDSA/ATS 2007 untuk pasien yang dirawat di ICU yang belum dicurigai adanya infeksi *Pseudomonas* adalah antibiotik golongan beta laktam (cefotaksim, ceftiaxone, atau ampicillin sulbactam) ditambah fluoroquinolon atau azithromycin (Mandel, 2007). Pada pasien ini hanya diberikan ceftriaxone tanpa kombinasi.

Terapi sepsis AKI secara umum meliputi terapi efektif terhadap sepsis/syok sepsis dan terapi penunjang untuk AKI. Terapi sepsis menurut Guideline SSC 2012 dimulai dengan pemberian antibiotika yang adekwat, resusitasi cairan dini, dukungan hemodinamik dengan vasoaktif dan terapi supportif lainnya. Terapi penunjang untuk AKI adalah RRT (*Renal Replacement Terapi*) mempunyai indikasi absolut seperti hiperkalemi, asidosis metabolik berat, uremia berat, *fluid overload* dengan odem paru.

Terlepas ada atau tidaknya *Multiple Myeloma*, bila terdapat pneumoni berat dan AKI, maka hemodialisa menjadi terapi penting untuk mengurangi efek buruk dari

lung-renal interaction (Rice, 2010). Prinsip pemberian cairan pada kasus ini mengacu kepada konsep *12th Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) meliputi *rescue, stabilisasi, dan de-escalation*.

Rescue, periode pemberian segera/cepat yang biasanya melalui terapi bolus cairan. *Optimisation*, titrasi yang lebih hati-hati melalui *fluid challenge*. *Stabilisation*, melanjutkan cairan pemeliharaan low level kalau diperlukan *de-escalation*, cairan mungkin sebaiknya dikeluarkan untuk mencapai balans negatif (Kidney, 2012; Forni, 2016). Untuk menghindari kemungkinan gangguan perfusi akibat dehidrasi maupun *overload*, pada kasus ini dilakukan pemantauan *arterial blood pressure*, produksi urin, CVP, *capillary refill*, pemeriksaan laktat secara berkala dan beberapa kali dengan USG/Echokardiografi/Icon. Selama perawatan di ICU, nilai laktat 1.1 sampai 3.2.

Permasalahan lain pasien ini adalah adanya hiperkalsemia berat, dengan kadar kalsium 14.6 mg/dl. Nilai normal kalsium adalah 8.5–10.5 mg/dl. Secara umum hiperkalsemi disebabkan karena keganasan (70%), hiperparatiroid (20%) dan sebab yang lain (10%). Pada keganasan umumnya hiperkalsemi bersifat terkompensasi/kronis. Hiperkalsemia dapat menimbulkan gejala kelemahan otot, konstipasi, anoreksia, mual, muntah dan nyeri abdomen (Crown, 2009). Pasien ini sebelum masuk rumah sakit merasa tubuhnya lemah, tidak nafsu makan dan sulit buang air besar dan telah berjalan beberapa bulan, namun tidak dapat dipastikan apakah hal ini berhubungan dengan hiperkalsemi.

Hiperkalsemia menurunkan kemampuan ginjal menahan cairan, vasokonstriksi pembuluh darah ginjal dan meningkatkan diuresis dengan akibat terjadinya hipovolemia dan *pre renal azotemia*.

Hiperkalsemia terkompensasi dapat menjadi krisis hiperkalsemia yang sering terjadi karena hiperparatiroid (Crown, 2009; Ziegler, 2001). Bila konsentrasi

kalsium mencapai batas kritis 16 mg/dl maka 2 organ paling terancam menjadi dekompensasi yaitu ginjal dan otak.

Terapi hiperkalsemia meliputi hidrasi oral, infus salin diikuti dengan diuresis (furosemid) dikombinasi dengan bisfosfonat. Bisfosfonat sangat efektif untuk terapi hiperkalsemia yang berkaitan dengan keganasan tetapi mempunyai resiko tinggi karena bersifat nefrotoksik. Bila terapi ini tidak berhasil maka pilihan selanjutnya adalah hemodialisa atau plasma exchange (Crown, 2009).

Multiple Myeloma dengan gagal ginjal dan hiperkalsemi berat yang tidak respon terhadap erapi standard sebaiknya dilakukan hemodialisa dan/atau *plasma exchange* untuk menurunkan dengan cepat jumlah *free light chain* dalam darah untuk mencegah kerusakan lebih lanjut pada ginjal (Moist, 1999; Loh, 2014).

Hidrasi tidak dapat dilakukan pada pasien ini karena diduga dalam keadaan *overload*, sementara bisfosfonat sedang tidak tersedia. Diberikan lasix drip 2 mg/jam ditujukan untuk mengatasi *overload* dan oliguri. Sebagai respon terhadap lasix produksi urin meningkat menjadi 0.5-1.1 cc/kg/jam sampai beberapa hari berikutnya, dengan respon fungsi ginjal seperti terlihat pada tabel 3.1.

Pada pasien ini telah dilakukan hemodialisa sebanyak 4 kali. Pertama kali dilakukan pada hari ke-4 dimana pada saat itu balans kumulatif +1000 cc, ureum 216 mmol/L dan creatinin 5.4 mg/dl, K 4.2 mg/dl.

Hemodialisa selanjutnya dilakukan pada hari ke-6, hari ke-8 dan hari ke-11. Hari ke-6 urine output mulai turun menjadi 0.5 cc/kg/jam dan hari ke-7 urine output turun menjadi 0.3 cc/kg/jam. Perbaikan urine output menjadi 0.7-0.9 cc/kg/jam pada 3 hari berikutnya (hari ke-8,9,10). Pada hari ke-11 menurun kembali menjadi kurang dari 0.5 cc/kg/jam. Anuri terjadi pada hari ke-12 sampai pasien meninggal pada hari ke-14. Dengan hemodialisa intermitten sebanyak 4 kali dalam 12 hari ini secara

relatif dan fluktuatif kelihatannya produksi urin dan elektrolit menunjukkan dan creatinin menunjukkan perbaikan, namun konsentrasi ureum darah pasien secara rata-rata relatif tinggi.

Uremia memberikan efek buruk antara lain: menurunkan daya fagosit leukosit, menurunkan sensitifitas insulin, inflamasi sistemik, perikarditis, memicu stress oksidatif dan lainnya (Hotchkiss, 2013; Cohen, 2012). Uremia mungkin telah

memperburuk pneumonia dan menyulitkan kontrol gula darah untuk mencapai target sesuai guide line SSC 2012 dan KDIGO 2012 (Kidney, 2012; Forni, 2016). Pada kasus ini dengan insulin 1-2 unit/jam gula darah berfluktuatif dan hampir selalu lebih dari 200 mg/dl, lebih tinggi dari nilai yang direkomendasikan pada SSC 2012 untuk sepsis (kurang dari 180 mg/dl) dan KDIGO 2012 untuk AKI (110 – 149 mg/dl).

Tabel 3.1. Efek Terapi Lasix dan HD Terhadap Fungsi Ginjal

HP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
UO	0.5	0.7	0.9	1.1	0.92	0.5	0.3	0.7	0.7	0.9	0.3	0.01
CR	6.7	6.6	5.8	4.2	4	2.5	2.3	2.3	2.5	2.7	1.5	1.8
U	274	288	261	192	177	129	130	179	147	180	104	184
K	5.4	4.4	3.7	3.9	4.5	3.8	4	4	4.4	4.2	4.6	4.7
Ca	14.6	14.3	15	14	14	15.5	13.6	13.6	13.5	13.3	10.5	
BK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	170	824	1300	874	2184	2328	3528	2087	1786	1470	760	2179
Lasix 2-10 mg/jam												
						HD-1	HD-2	HD-3			HD-4	

HP: hari perawatan ICU UO: urine output CR: creatinin
 U : ureum K : kalium Ca: kalsium
 BK: balans kumulatif HD: hemodialisa

Permasalahan pada paru-paru tidak menunjukkan perbaikan secara klinis, radiologis dan analisa gas darah, bahkan cenderung memburuk. Dukungan terhadap fungsi paru dengan ventilasi mekanik dengan *pressure control mode* (PC) 14-16, RR 14-20, PEEP +5 s/d +10, I:E rasio 1:2, FiO₂ mulai 60 % diiringi dengan penerapan *VAP bundle* sebagai perawatan standard ICU pada pasien dengan pipa endotrakeal dan ventilator.

Dari pemeriksaan fisik ditemukan sputum yang semakin kental dan purulent, ronki basah kasar bilateral dan foto torak dengan infiltrat bilateral yang tidak berkurang, pH relative asidosis metabolik dan Pa/Fi kurang dari 200. Keadaan ini mengesankan proses infeksi yang belum terkontrol atau mungkin juga adanya infeksi skunder melalui beberapa prosedur invasif antara lain intubasi/reintubasi dan pemasangan ventilator.

Upaya perbaikan melalui ventilator antara lain menaikkan PEEP untuk meningkatkan PaO₂, meningkatkan *minute volume* bila CO₂ cenderung meningkat, antibiotik diganti dengan meropenem 3 kali 2 gram kombinasi dengan levofloxacin satu kali 750 mg dan anti jamur flukonazol satu kali 400 mg.

Pada hari perawatan ke-8 didapatkan hasil kultur darah steril sedangkan kultur sputum ditemukan *Acinetobacter baumannii* yang sensitif terhadap Meropenem dan Levofloxacin, intermediate dengan ceftriaxone.

Antibiotik diganti dengan meropenem 3 kali 2 gram, levofloxacin satu kali 750 mg dan anti jamur fluconazole satu kali 400 mg. Fluconazole diberikan dengan pertimbangan pasien memiliki risiko terhadap infeksi jamur antara lain riwayat hemodialisa, penggunaan antibiotik spektrum luas, serta penggunaan kateter intra vaskuler

merupakan faktor risiko independen infeksi jamur.

Hal ini sesuai dengan Guideline HAP/VAP ATS IDSA 2016 tentang pemilihan anti mikrobial pada pasien HAP/VAP dengan bakteri *Acinetobacter sp* (Dimopoulos, 2007; Kahlil, 2016; Anunnatsiri, 2011).

Masalah lain pada pasien ini adanya gambaran efusi pleura dari foto torak dan ternyata tidak ada cairan efusi setelah dilakukan WSD. Sputum kental pada pasien ini cenderung membentuk *mucus plaque* yang telah diatasi dengan memastikan humidifer ventilator berfungsi dengan baik serta pemberian mukolitik, penyedotan slem, memastikan posisi endotrakeal tube tidak kedalaman dan beberapa kali reintubasi untuk mengganti pipa endotrakea.

Karena tidak ditemukan cairan pada pipa WSD, suara paru kiri vesikuler lemah sampai redup sehingga dicurigai adanya atelektase pada paru kiri, maka pada hari ke-8 dilakukan bronkoskopi. Ditemukan sputum yang banyak dan kental terutama lapangan paru kiri. Hasil pemeriksaan mikroskopik mengesankan adanya proses inflamasi dan infeksi.

Untuk terapi hiperkalsemi diberikan bonefos satu kali 450 mg atau actonel satu kali 35 mg dan metil prednisolon satu kali 125 mg. Pada kasus hiperkalsemi berat karena MM, steroid dapat dimulai lebih awal (Croun, 2009; Ziegler, 2001).

Namun pada kasus sepsis/syok sepsis mungkin tidak menguntungkan karena efek depresi terhadap sistem imun dapat memicu timbulnya resistensi mikro organisme. Awal 0.05 ug/kg/menit (dosis titrasi), tekanan vena sentral (CVP) naik dari 8 H₂O menjadi 20 cmH₂O, MAP dapat

dipertahankan minimal 65 mmHg, SvO₂ lebih dari 70 %. Vasopressin 0.03-0.04 U/menit diberikan karena terdapat fluktuasi MAP kurang dari 65 mmHg pada dosis norepinefrin 0.3 ug/kg/menit. Dobutamin (Delinger, 2013) diberikan untuk memperbaiki tanda-tanda hipopofusi (produksi urin menurun, takkikardi).

Pemeriksaan *non invasive* dengan ICON menunjukkan cardiac indek yang rendah (CI), sedikit penurunan preload (FTc), SVR rendah dan Stroke Volume Variation lebih dari 25%. Pemeriksaan echocardiografi menunjukkan kontraktilitas yang baik, tidak terdapat masalah katub dan temuan patologis lainnya. Ultarsound Vena Cava inferior (ICV) menunjukkan distensibility lebih 20%, kesan fluid responsive.

Vasopressin adalah suatu antidiuretik hormon yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis posterior yang mempunyai dua fungsi utama yaitu menahan air dan vasokonstriksi pembuluh darah. Pada keadaan hipotensi atau syok hormon ini meningkat pada 6 jam pertama tetapi tidak sebanding dengan derajat hipotensi yang terjadi. Dosis tinggi norepinefrin, antiinflamasi NO dapat menghambat pelepasan vasopressin. Pada dosis tinggi vasopressin mempunyai efek samping antara lain iskemi miokard, menurunkan aliran darah splanknik. *Vasopressin and Septic Syock Trial (VASST)*, yang merupakan *multicenter blinded randomized trial* menyatakan penggunaan vasopressin tidak menurunkan mortalitas tetapi aman digunakan seperti halnya norepinefrin (Sharman, 2008). Pada kasus ini vasopressin digunakan untuk meningkatkan MAP dan mengurangi dosis noreepinefrin.

Tabel 3.2 Klinis paru dan hasil analisa gas darah arteri dan tindakan invasive

Aspek	1	2	3	4	5 - 7	8	9 -11	12 - 14
pH	7.2	7.3	7.1	7.2	7.21-7.2	7.2	7.2	7.1-7.0
PCO₂	43	33	57	43	45-70	44	50-56	64-97
PO₂	63	95	79	75	86-72	85	66-70	61-64
BE	-5.3	-4	-9	-9	-4 - -6	-6	-1 - -4	-2 --3
HCO₃	27	20	20	18	23-24	20	23-25	18-31
Saturasi	89	97	91	92	92-87	95	91-88	83-65
Pa/Fi	105	158	131	125	120-143	141	110-82	61-64
PCT	0.68	-	-	2.46	3 (7)	-	1.7	
Lekosit (x1000)	14.6	-		14.2	11.9	10.3-9.9	15.3	20.7
CRP								186
	Sputum progressif kental dan purulen, <i>plaque</i> Infiltrat bilateral, odem paru, efusi pleura Reposisi ETT, Reintubasi, WSD	Atelektase Reintubasi Bronkoskopi	Infiltrat bilateral Reintubasi					

Hipotensi dimana MAP turun kurang dari 65 mmHg terjadi pada hari ke-4 dan disertai meningkatnya laktat menjadi 3.6 mmol/L. Saat ini pasien jatuh pada kondisi syok sepsis dan diterapi sebagai Syok sepsis VAP + AKI + Hiperkalsemi + DM + Multiple Myeloma mengikuti guideline Kidney (2012) dan sumber lain sesuai penyakit penyerta dan komplikasinya.

Diberikan cairan ringer fundin sampai 500 ml, dilanjutkan norepinefrin dengan dosis awal 0.05 ug/kg/menit (dosis titrasi), tekanan vena sentral (CVP) naik dari 8 H₂O menjadi 20 cmH₂O, MAP dapat dipertahankan minimal 65 mmHg, SvO₂ lebih dari 70 %.

Vasopressin 0.03-0.04 U/menit diberikan karena terdapat fluktuasi MAP kurang dari

65 mmHg pada dosis norepinefrin 0.3 ug/kg/menit. Dobutamin (Delinger, 2013) diberikan untuk memperbaiki tanda-tanda hipopofusi (produksi urin menurun, takkikardi).

Pemeriksaan *non invasive* dengan ICON menunjukkan cardiac indek yang rendah (CI), sedikit penurunan preload (FTc), SVR rendah dan Stroke Volume Variation lebih dari 25%. Pemeriksaan echocardiografi menunjukkan kontraktilitas yang baik, tidak terdapat masalah katub dan temuan patologis lainnya. Ultarsound Vena Cava inferior (ICV) menunjukkan distensibility lebih 20%.

Pada hari ke-12 diketahui *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap antibiotik Meropenem dan Levofloxacin dan antibiotik

lainnya kecuali Cefoperazone Sulbactam (I) dan Tygecyclin (I).

Tabel 3.3 Hubungan waktu pemberian antibiotika-kejadian resistensi

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Ceftriaxone I				Meropenem-Levofloxacin							Cefoperazone S			
				S atau R ?			R				I atau R ?			
Kultur 1							HK1							
							Kultur 2			HK2				
		HD		HD			Bronk HD RInt			Kultur 3				
		RInt						RInt		HD		HK3		

Bronk : bronkoskopi. HD : hemodialisa
 I: intermediate R: resisten HK: hasil kultur
 Rint: reintubasi S: sensitif

Jadi, berarti pada periode hari ke-8 sampai hari ke-12 telah terjadi pemberian antibiotik yang tidak sesuai (*inappropriate*) karena resisten. Lekosit meningkat menjadi 24.800 dan PCT dari 1.6 menjadi 2.7. Pada hari ke-13 diketahui *Acinetobacter baumannii* resisten terhadap Cefoperazone dan semua antibiotik yang diperiksa (*Pan resistance*).

Mikroorganisme dalam hal ini *Acinetobacter baumannii* dapat menjadi resisten melalui mekanisme hidrolisis dengan memproduksi enzim *beta lactamase* merubah protein-Penicillin binding, menurunkan permeabilitas dinding luar sel bakteri terhadap *b-lactam*, dan meningkatkan *efflux-pumps* sehingga menurunkan konsentrasi antibiotik yang memasuki sel bakteri (Anunnatsiri, 2011; Ferez, 2007).

Kumar (2006) melaporkan hasil studi bahwa pada syok sepsis, pemberian antibiotik efektif bila diberikan dalam 6 jam pertama terjadinya hipotensi. Dan setiap keterlambatan 1 jam pemberian antibiotik akan menurunkan survival 7.6%. Munculnya organisme resisten dan terjadinya superinfeksi merupakan masalah yang berkaitan dengan gagalnya terapi antibiotik yang selanjutnya akan meningkatkan mortalitas. Resistensi dapat terjadi melalui mekanisme seleksi dan berkembangnya subpopulasi secara spontan. Tetapi pada umumnya resistensi terjadi melalui superinfeksi bersumber dari mikroorganisme yang merupakan flora

endogen pasien, lapisan mukosa, atau saluran cerna atau yang baru didapat dari lingkungan sekitarnya (Framow, 2011).

Penyebab timbulnya resistensi pada kasus ini mungkin antara lain: Superinfeksi dari koloni sekitar tubuh pasien sendiri atau ruang rawat/alat medis atau perubahan secara spontan melalui beberapa mekanisme oleh mikroorganisme itu sendiri.

Pada pasien ini dintubasi dan menggunakan ventilator departemen IGD dan setelah itu berganti ventilator dan beberapa kali reintubasi di ICU. Kemungkinan telah terjadi superinfeksi/nasokomial infeksi dengan bakteri resisten.

Faktor-faktor yang mempermudah atau mendukung terjadinya proses resistensi pada pasien ini antara lain faktor comorbid pasien (malignansi, diabetes melitus), keterlambatan pemberian antibiotik yang sesuai, perubahan volume distribusi cairan tubuh karena *overload* dan pemberian metil prednisolon (pada hari ke-5 selama 3 hari). Permasalahan pasien ini sangat kompleks dan terjadi interaksi yang saling memperberat. Adanya masalah *immunosupresive* yang memudahkan timbulnya pneumoni/sepsis dan gagal nafas, sepsis memicu terjadinya AKI pada ginjal yang diduga telah mengalami insufisiensi sebelumnya disertai dengan hiprekalsemi berat. AKI akan memperburuk fungsi paru melalui efek overload cairan dan efek toksik ureum. Dalam kasus dengan hemodialisa

dan diuretik, creatinin menurun mendekati nilai normal, namun konsentrasi ureum relatif tinggi. Dan diperberat dengan masalah kehadiran bakteri resistensi *Acitenobacterbaumannii*.

Terapi yang spesifik untuk Multiple Myeloma tidak dapat dilakukan sehingga produksi *free light chain* mungkin terus berlangsung dan memperberat kerusakan ginjal dan melemahkan sistem imun. Pada kasus ini pemeriksaan kadar *free light chain* belum sempat dilakukan. Penyakit diabetes melitus yang telah diderita selama 10 tahun juga memberi kontribusi terhadap prognosis dan mortalitas baik melalui efek yang kronis terhadap ginjal ataupun efek hiperglikemia selama sepsis dan AKI berlangsung.

Tabel 3.4

Prediksi mortalitas dengan sistem skoring

	APACHE II	SOFA	SAPS II
HP-1	24 : mort. 50 %		
HP-2	-	9 : mort. 33 %	56 : mort. 60 %
HP-3	-	12 : mort. 95 %	53 : mort. 53 %
HP-5	-	11 : mort. 50 %	53 : mort. 53 %
HP-9	-	12 : mort. 95 %	59 : mort. 66 %
HP-12	-	12 : mort. 95 %	71 : mort. 85 %

Mort. : mortalitas

Bila dilihat dari APACHE score peluang untuk *survive* pada pasien ini lebih kurang 50%. Pada hari kedua SOFA score memprediksi mortalitas lebih rendah karena SOFA tidak memperhitungkan usia dan

comorbid seperti yang diperhitungkan pada SAPS II (kanker hematologi). Pada hari ketiga SOFA menunjukkan prediksi mortalitas yang sangat tinggi karena poin dari terjadinya hipotensi. Tetapi pada hari kedua belas prediksi mortalitas dari SOFA dan SAPS II hampir sama.

APACHE II score dan SOFA efektif untuk memprediksi mortalitas dan *outcome* pada bakterimia *Acitenobacter baumannii* dimana nilai APACHE II lebih dari 23 dan SOFA lebih dari 8 berkaitan dengan mortalitas yang tinggi (Chen, 2011). Sejak masuk ICU pada pasien ini digunakan sistem skoring APACHE II, SOFA dan SAPS II dengan nilai seperti pada tabel 3.

Pada hari perawatan ke-13 antibiotik diberikan sesuai hasil kultur dengan level intermediate (I). Perburukan fungsi paru terus berjalan ditandai dengan desaturasi dan hiperkarbia dengan asidosis respiratori/metabolik berat, diikuti dengan perburukan hemodinamik dan tidak respon terhadap loading cairan dan vasopressor/inotropik. Hemodinamik tidak dapat dipertahankan lagi dimana hipotensi/syok terus berlanjut dan denyut jantung mulai melambat sampai terjadi bradikardi dan asistole. Tidak dilakukan resusitasi jantung dan paru dan pasien dinyatakan meninggal pada hari perawatan ke-14. Penyebab kematian pasien ini adalah disfungsi multi organ karena syok sepsis karena infeksi yang tidak terkontrol.

4. KESIMPULAN

1. Pada pasien ini yang terjadi adalah sepsis pneumonia yang memicu AKI pada *Multiple Myeloma* dengan komplikasi hiperkalsemia dan kemungkinan juga telah mengalami penurunan fungsi ginjal.
2. Terjadi kondisi yang saling memperberat antara disfungsi ginjal dengan disfungsi paru dan produk yang dihasilkan oleh proses fatofisiologi *Multiple Myeloma*.
3. Terapi terhadap penyakit dasar yang belum optimal dan hadirnya bakteri

resisten pada kasus ini mempercepat kematian karena syok sepsis dan disfungsi multi organ.

DAFTAR PUSTAKA

- Anunnatsiri. S and Tansawan P. 2011. Risk Factors and Clinical Outcome of Multi Drugs acinetobacter baumannii bacteria at University Hospital in Thailand. Southeast asian J Troop. Med. Public Health, Vol 42 (3).
- Bradley M. et al. 2005. Early Mortality After Diagnosis Multiple Myeloma: Analysis of patient Entered Onto The United Kingdom Medical Research Council Trial between 1980 and 2002: Medical Research Council Adult Leukemia Working party. Journal of Oncology, Vol 23 (36).
- Chen SJ. et al. 2011. Prediction of patient outcome from Acitenobacter baumannii bacteremia with Squential Organ Failure Assesment (SOFA) and Acute Physiologi and Chronic Health Evaluation (APACHE) score. Intern Med, Vol 50 (8), pp. 871-877.
- Chu P. et al. 2013. Managing multiple myeloma patients with renal failure. Hongkong Journal of Nephrology, Vol 15, pp. 62-67.
- Cohen G and Hol WH. 2012. Dysfunction in Uremia-An. Update Toxin Vol 4, pp. 962-990; doi : 103390/toxin 4110962.
- Crown. LA. et al. 2009. Hypercalcemia crisis. A Case Study. American Journal of Clinical Medicine, Vol 6 (1).
- Delinger R.P. et al. 2013. Surviving Sepsis Campaign International Guideline for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012. Critical Care Medicine, Vol 4 (2).
- Dimopoulos G. et al. 2007. Candidemia in immunocompromised and immuno competent critical ill patients: a prospective comparative study. The European Journal of Clinical Microbiology & Infection Diseases, Vol 26 (6), pp. 377-84.
- Dimopoulos MA. Et al. 2008. Pathognesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia Vol 22, pp. 1485-1493.
- Ferez. F et al. 2007. Global Challenge of Multi Drugs Resisten *Acinotebacter baumannii*. Antimicrobial Agent and Chemotheraphy, Edisi October 2007, pp. 3471-3484
- Forni. L. 2016. Fluid therapy and acute kidney injury: a question of balance?. SIGNA VITA, Vol 11 (SUPPL 2), pp. 17-21.
- Fraimow HS and Tsigrelis C. 2011. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology and Management of Spsific Resistent Phatogens. Crit Care Clin Vol 27, pp. 163-205.
- Hotchkiss RS. 2013. Immunosuppression in sepsis: a novel understandin of the disorder and a new therapeutic approach. Lancet Infect Dis, Vol 13 (3), pp. 260-268.
- Kahlil AC, et al. 2016. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical snfectious Disease 2016.
- Kidney Clinical. 2012. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline For Acute Kidney Injury, Vol 2 (1).
- Kumar, A. 2006. Duration hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy in the dterminant of survival in human septic shock. Critical Care Med, Vol 34 (6).
- Loh H. H and Noor NM. 2014. The use of Hemodialysis in Refractory Hypercalcemia Secondary to Parathyroid Carsinoma. Case Report in Critical Care Vol 2014.
- Mandel LA. et al. 2007. Infection Diseases Society of American/American Thoracic Society Cocencus Guideline on

Management of Community-Acquired Pneumonia in Adult. IDSA/ATS Guideline for CAP in Adult.

- Moist L. et al. 1999. Plasma exchange in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. A retrospective case series. *Am J Nephrol*, Vol 19 (1), pp. 45–50.
- Nucci.M and Annaissie E. 2009. Infection in Patient with Multiple Myeloma in Era of high therapy and Novel agent. Review article. *Infection in Multiple Myeloma*, Vol 49.
- Rice. Z. And Ronco. C. 2010. Pulmonary/renal interaction. *Current Opinion in Critical Care*, Vol 16, pp. 13–18.
- Sharman A and Low J. 2008. Vasopressin and its role in Critical Care. *Continuing Education in Anesthesia. Critical Care & Pain*, Vol 8 (4).
- Singer M. et al. 2016. The Third International Concensus Definitions for Sepsis and septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, Vol 315 (8).
- Terpos E et al. 2015. European Myeloma Network Guideline for the Management of Multiple Myeloma. Related Complications *Haematologica*, Vol 100 (10).
- Tosi P. et al. 2015. Multiple Myeloma and Renal Failure. *EMJ Oncol*. Vol 3 (1), pp. 65–69.
- Ziegler R. 2001. Hypercalcemia Crisis. *J Am Nephrol*, Vol 12.