

CO₂ Gap Sebagai Prediktor Tingkat Mortalitas Pasien Sepsis Berat di Intensive Care Unit

Immanuel Wiraatmaja,¹ Ezra Oktaliansah,² Tinni T. Maskoen²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Mata RSIA Hermina Pasteur,

²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Tingkat mortalitas pasien sepsis berat di *Intensive Care Unit* (ICU) dihitung dengan menggunakan skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II dan memerlukan pemeriksaan yang banyak serta kompleks. Peningkatan p(vena-arteri)CO₂ (CO₂ gap) berhubungan dengan penurunan indeks jantung, karena itu diharapkan CO₂ gap memiliki kemampuan untuk menentukan tingkat mortalitas pasien sepsis berat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kegunaan CO₂ gap sebagai prediktor tingkat mortalitas pasien sepsis berat di ICU Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung yang lebih mudah serta murah. Penelitian ini dilakukan secara prospektif observasional terhadap 50 orang. Penelitian dilakukan di ICU RSHS Bandung dari bulan Agustus 2013–Januari 2014. Setiap subjek penelitian diperiksa nilai CO₂ gap. Subjek dibagi ke dalam 2 kelompok berdasarkan nilai CO₂ gap menjadi kelompok nilai CO₂ gap tinggi (nilai CO₂ gap ≥6) dan nilai CO₂ gap rendah (nilai CO₂ gap <6). Penilaian ulang dilakukan pada hari ke-28 untuk masing-masing kelompok untuk menilai adakah pasien dalam kelompok tersebut yang meninggal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa CO₂ gap memiliki sensitivitas 94,7%; spesifisitas 90,3%; *positive predictive value* 85,7%; *negative predictive value* 96,5%; *likelihood ratio positive* CO₂ gap 9,76; dan *likelihood ratio negative* CO₂ gap adalah 0,05. Simpulan penelitian adalah CO₂ gap dapat digunakan untuk melakukan prediksi tingkat mortalitas pasien sepsis berat.

Kata kunci: CO₂ gap, mortalitas, sepsis

CO₂ Gap as a Mortality Incidence Predictor for Severe Sepsis Patient in Intensive Care Unit

Abstract

The mortality rate of severe sepsis patients in Intensive Care Unit (ICU) is measured by using the *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II score, which need various complex examinations. Increased p(venous-arterial) CO₂ (CO₂ gap) relates to decreased cardiac index; therefore, it is expected that CO₂ gap can be used to predict mortality incidence in severe sepsis patients in the ICU of Dr. Hasan Sadikin General Hospital (RSHS). This study was a prospective study on 50 patients who met severe sepsis criteria conducted in the ICU of RSHS Bandung from August 2013 to January 2014. The CO₂ gap was measured in all the patients. Subjects were divided into two groups according to the CO₂ gap value, i.e. high CO₂ gap (≥6) and low CO₂ gap (<6). Subjects were then assessed on the 28th day to observe the mortality incidence the respective group. It was shown that a CO₂ gap value had a sensitivity of 94.7%, specificity of 90.3%, positive predictive value of 85.7%, and the negative predictive value of 96.5%. The likelihood ratio of positive CO₂ gap and negative CO₂ gap were 9.76 and 0.05, respectively. In conclusion, CO₂ gap can be used to predict the mortality incidence in severe sepsis patients in the ICU of RSHS Bandung.

Key words: CO₂ gap, mortality, sepsis

Korespondensi: Immanuel Wiraatmaja, dr., Sp.An, Bagian Ilmu Kesehatan Mata RSIA Hermina Pasteur, Jl. Taman Mekar Utama 2 No. 6B, Kompleks Mekarwangi, Moh.Toha-Bandung, *Mobile* 081223106617, *Email* drimmanuelwiraamaja@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis merupakan kondisi yang sangat sering terjadi dan menyebabkan mortalitas dan biaya kesehatan yang tinggi. Saat ini, sepsis masih merupakan penyebab utama morbiditas serta mortalitas di *Intensive Care Unit* (ICU). Setiap tahunnya diperkirakan sekitar 400.000 sampai 500.000 pasien mengalami sepsis di seluruh Eropa dan Amerika Serikat. Sepsis merupakan suatu keadaan yang dimulai dengan kejadian *systemic inflammation respiration syndrome* (SIRS) sampai syok septik dan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) dengan angka mortalitas 26% pada SIRS sampai mencapai 82% pada syok septik.¹⁻³

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mempermudah menentukan nilai prognostik, salah satu indikator adalah tingkat kematian. Pada penelitian sebelumnya meneliti tentang laktat sebagai prediktor prognostik tunggal.⁴ Penelitian lainnya meneliti tentang *C-reactive protein* sebagai suatu prediktor mortalitas tunggal.⁵ Penelitian-penelitian tersebut adalah usaha untuk mempermudah menentukan nilai prognostik. Parameter yang dibutuhkan untuk menilai *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE) II cukup banyak dan juga membutuhkan biaya serta upaya yang lebih dalam pelaksanaan. Salah satu pemeriksaan yang sering dilakukan saat ini di ICU adalah pemeriksaan terhadap saturasi oksigen vena sentral (ScvO₂).

Pada pasien pascareusitasi di ICU, ScvO₂ sering kali menunjukkan angka lebih dari 70% walaupun disertai gejala oksigenasi jaringan abnormal. Defek ekstraksi oksigen ini mungkin sekali berhubungan dengan terjadi kerusakan berat mikrosirkulasi dan mitokondrial, serta gangguan respirasi di tingkat selular sehingga pada sebagian besar kasus akan menghasilkan peningkatan ScvO₂ ataupun saturasi oksigen vena campuran (SvO₂).⁶⁻⁸ Setelah resusitasi awal, tidak cukup hanya menggunakan ScvO₂ sebagai panduan terapi cairan maupun terapi vasoaktif suportif. Karena itu beberapa ahli melakukan pemeriksaan yang lebih mendalam, terutama penelitian analisis gas darah.

Beberapa hasil penelitian memperlihatkan

bahwa perbedaan karbondioksida antara vena dan arteri yang dihitung dengan sampel darah vena [(P(v-a)CO₂)(CO₂ gap)] dan indeks jantung (*Cardiac Index*; CI) memiliki hubungan pada keadaan nonsepsis. Penelitian tersebut menegaskan pentingnya peran aliran darah pada peningkatan kadar karbondioksida vena. Penelitian lainnya yang berhubungan dengan hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa peningkatan P(v-a)CO₂ berkaitan erat dengan penurunan curah jantung.

Keadaan di atas disebabkan karena P(v-a)CO₂ akan meningkat dalam keadaan iskemia-hipoksia tetapi tidak dalam keadaan hipoksik-hipoksia dipandang dari sisi ketergantungan terhadap suplai oksigen dalam derajat yang sama. Pada penelitian lain menyatakan bahwa P(v-a)CO₂ dapat digunakan sebagai penanda terpenuhinya aliran darah untuk membuang total CO₂ yang dihasilkan di jaringan perifer.¹⁰ Pada keadaan sepsis ditemukan peningkatan CO₂ gap, namun signifikansi hubungan antara peningkatan nilai CO₂ gap dan perjalanan serta prognosis pasien sepsis berat belum diketahui pasti.

Subjek dan Metode

Penelitian ini bersifat observasional prospektif. Besar sampel ditentukan menggunakan rumus Peduzzi untuk menentukan jumlah sampel regresi logistik dan didapatkan jumlah subjek penelitian ini adalah 50 pasien. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan di ICU Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung pada periode Agustus 2013–Januari 2014. Kriteria inklusi, yaitu usia 17–65 tahun, menunjukkan 2 atau lebih gejala-gejala: suhu >38 °C atau <36 °C, laju jantung >90x/menit, laju napas >20 x/menit ataupun didapatkan tanda-tanda hiperventilasi dengan nilai PaCO₂<30 mmHg, hitung leukosit >12.000/mm³ atau <4.000/mm³, atau didapatkan sel-sel neutropil muda >10%, semua tanda di atas disertai disfungsi organ. Kriteria eksklusi adalah pasien yang menggunakan *support* inotropik dan ventilator.

Setelah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan RS Dr. Hasan Sadikin/

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, dilakukan pengambilan sampel laboratorium untuk pemeriksaan CO_2 gap, kemudian dibagi menjadi 2 (dua) kelompok, kelompok dengan CO_2 gap tinggi (≥ 6) dan kelompok dengan CO_2 gap rendah (< 6). Pasien diobservasi pada hari ke-28 untuk dinilai tingkat mortalitas. Analisis dilakukan menggunakan tabel silang untuk menghitung sensitivitas, spesifisitas, *likelihood ratio*, serta kurva *receiver operating characteristic* (ROC) untuk menentukan nilai prognostik dari CO_2 gap. Sensitivitas dikatakan baik jika $> 85\%$, spesifisitas $> 85\%$, *likelihood ratio positive* > 10 , dan *likelihood ratio negative* $< 0,5$.

Hasil

Penelitian dilakukan pada 50 pasien dengan sepsis berat di ruang ICU RSHS Bandung. Pasien terdiri atas 30 laki-laki serta 20 perempuan. Pasien dibagi menjadi 2 (dua) kelompok, yaitu kelompok CO_2 gap rendah ($CO_2 < 6$) serta CO_2 gap tinggi ($CO_2 \geq 6$). Kelompok CO_2 gap tinggi terdiri atas 20 orang, sedangkan pada CO_2 gap

rendah sebanyak 30 orang. Kemudian masing-masing pasien dinilai kejadian mortalitas pada hari ke-28. Berdasarkan distribusi usia pasien, jumlah kejadian sepsis berat yang terbanyak adalah pada kelompok usia 56–60. Sementara kelompok usia 36–40 memiliki jumlah paling sedikit dibandingkan dengan kelompok usia lain.

Usia rata-rata seluruh sampel ialah 45,2 tahun dengan usia minimum 17 tahun serta maksimum 65 tahun. Jumlah pasien sepsis berat berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Sebagian besar distribusi pasien sepsis berat merupakan pasien bedah baik pra maupun pascabedah (84%). Hal ini terjadi karena pasien nonbedah dengan sepsis berat yang dikonsulkan banyak yang harus dieksklusi karena sebagian besar pasien nonbedah yang dikonsulkan ke ruang ICU RSHS Bandung sudah dalam kondisi gagal napas yang telah diintubasi dan dimanipulasi pernapasan, sehingga akan menimbulkan bias jika dimasukkan ke dalam sampel penelitian.

Jumlah pasien meninggal paling banyak didapatkan pada kelompok CO_2 gap tinggi (18

Tabel 1 Karakteristik Kelompok Usia Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (n=50)	Persentase
Usia (tahun)		
16-20	6	12
21-25	2	4
26-30	3	6
31-35	3	6
36-40	2	4
41-45	5	10
46-50	8	16
51-55	5	10
56-60	11	22
61-65	5	10
Jenis kelamin		
Laki-laki	30	60
Perempuan	20	40
Diagnostik		
Bedah	42	84
Nonbedah	8	16

Tabel 2 Kejadian Mortalitas dan Hidup Kelompok CO₂ Gap

Kelompok	Mortalitas		Total
	Meninggal	Hidup	
CO ₂ gap tinggi	18	3	21
CO ₂ gap rendah	1	28	29
Total	19	31	50

kasus) dibandingkan dengan kelompok CO₂ gap rendah (1 kasus). Tabel 2 merupakan tabel silang untuk mendapatkan hasil sensitivitas, spesifisitas dan juga data lain yang dibutuhkan dalam menghitung nilai prognostik dari suatu kelompok, dalam kondisi ini adalah kelompok CO₂ gap. Hasil penghitungan sensitivitas CO₂ gap 94,7%, spesifisitas 90%, *likelihood ratio positive* 9,76, dan *likelihood ratio negative* 0,05. Penilaian juga dilakukan dengan menghitung area bawah kurva ROC. Pemeriksaan memiliki nilai prognostik baik jika area bawah kurva >0,8. Penghitungan statistika memberi hasil area bawah kurva ROC CO₂ gap sebesar 0,922.

Pembahasan

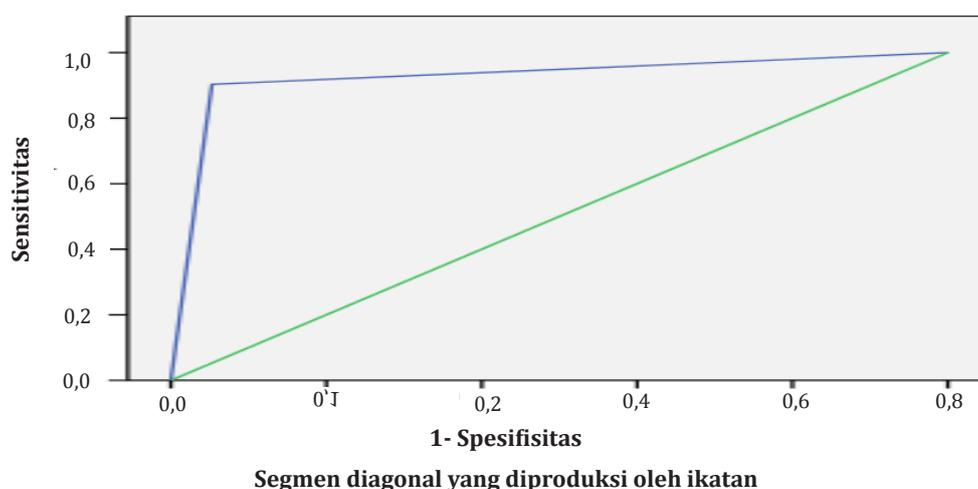
Perbedaan karbondioksida vena dengan arteri yang dihitung dengan sampel darah vena (CO₂ gap), serta indeks jantung memiliki

hubungan pada keadaan nonsepsis.¹¹ Hasil penelitian di atas menegaskan bahwa aliran darah berperan penting pada peningkatan kadar karbondioksida vena.¹² Penelitian lain juga menyatakan bahwa peningkatan CO₂ gap berkaitan erat terhadap penurunan curah jantung.¹³ Hal ini disebabkan karena P(v-a)CO₂ meningkat pada keadaan iskemia-hipoksia.

Penelitian lain menyatakan bahwa P(v-a) CO₂ dapat dipergunakan sebagai penanda telah terpehujanya aliran darah untuk membuang total CO₂ yang diproduksi jaringan perifer.¹² Penurunan indeks jantung yang sering dialami oleh pasien sepsis berat mempunyai hubungan dengan mortalitas. Berdasarkan pernyataan tersebut dapat diharapkan bahwa nilai CO₂ gap mempunyai suatu kemampuan dalam menilai fungsi prognostik.

Sensitivitas suatu pemeriksaan terhadap suatu kejadian sangat penting untuk penilaian

Kurva ROC

**Gambar 1 Kurva ROC CO₂ Gap**

prognostik. Berdasarkan hasil penelitian di atas didapatkan bahwa CO_2 gap memiliki nilai sensitivitas yang baik (94,7%). Penelitian lain menunjukkan bahwa pada titik potong >28 sensitivitas APACHE II 100%. Penelitian ini menyimpulkan bahwa skor APACHE II dapat dipergunakan untuk memprediksi mortalitas di ruang emergensi dan juga menilai tingkat keparahan penyakit.¹³

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa CO_2 gap memiliki spesifisitas yang baik (90,3%). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa pada titik potong <17, skor APACHE II memiliki spesifisitas di atas 95%. Pemeriksaan CO_2 gap yang jauh lebih murah serta mudah memiliki nilai sensitivitas dan juga spesifisitas yang tidak jauh berbeda dengan APACHE II, namun untuk membandingkan kemampuan kedua alat pemeriksaan ini masih diperlukan penelitian lanjutan.

Pada hasil penelitian ini, CO_2 gap memiliki *positive predictive value* 85,7%. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada keadaan CO_2 gap yang tinggi memberikan probabilitas kejadian mortalitas pasien sepsis berat yang lebih tinggi. Pada penelitian ini juga didapatkan CO_2 gap memiliki *negative predictive value* 96,5%. Hal ini dapat diartikan bahwa pada pasien sepsis berat dengan CO_2 gap rendah kemungkinan untuk terjadi mortalitas lebih kecil. Penelitian ini menunjukkan nilai *likelihood ratio positive* pada CO_2 gap tinggi adalah 9,76, sementara *likelihood ratio negative* pada keadaan CO_2 gap tinggi adalah 0,05; sehingga CO_2 gap secara statistika memiliki nilai diagnostik yang tinggi.

Analisis statistika untuk menyatakan nilai prognostik suatu pemeriksaan adalah dengan kurva ROC. Semakin lebar area bawah kurva, maka semakin baik suatu pemeriksaan sebagai prediktor nilai prognostik, CO_2 gap memiliki area bawah kurva yang lebar (0,925; Gambar 1), hal ini menunjukkan CO_2 gap memiliki nilai prognostik tinggi.

Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian disimpulkan bahwa CO_2 gap dapat digunakan sebagai prediktor tingkat mortalitas pasien

sepsis berat di ICU RSHS Bandung dan memiliki nilai prognostik yang tinggi.

Daftar Pustaka

1. Donald JM, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth*. 2003;90:221–32.
2. Cepinskas G, Wilson JX. Inflammatory response in microvascular endothelium in sepsis: Role of oxidants. *J Clin Biochem Nutr*. 2008;42:175–84.
3. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Investigation*. 2003; 112:460–7.
4. Nichol A, Balley M. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *J Crit Care Med*. 2011;15:1–10.
5. Wang AY. Is a single time point CRP predictive of outcome in peritoneal dialysis patients. *J American Society Nephrol*. 2003 Juli;14(7):1871–9.
6. Fink MP. Cytopathic hypoxia: is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clinics*. 2002 Januari; 18(1):165–75.
7. Vallee F, Fourcade O, Marty P, Sanchez P, Samii K, Genestal M. The hemodynamic “target”: a visual tool of goal-directed therapy for septic patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007 Agustus;62(4):447–54.
8. Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A, Karatzas G, Dosios T, Fildissis G, dkk. central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration*. 2001;68(3):279–85.
9. Yazigi A, Zeid HA, Hadad F, Madi S. Correlation between central venous-arterial carbondioxide tension gradient and oxygen delivery changes following fluid therapy. *J Anest Clin Research*. 2010 December;1(3):1–4.
10. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO_2 difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:597–604.
11. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venous-arterial CO_2 difference during

- regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000;89:1317–21.
12. Nevriere R, Chagnon JL, Teboul JL, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med.* 2002;30:379–84.