



## Hubungan PCO<sub>2</sub> Gap dengan Kejadian Awal Sepsis pada Pasien dengan Ventilasi Mekanik di Ruang Perawatan Intensif RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

Muhammad Rum Baderu<sup>1\*</sup>, Syamsul Hilal Salam<sup>1</sup>, Andi Salahuddin<sup>2</sup>,  
Muhammad Ramli Ahmad<sup>1</sup>, Faisal Muchtar<sup>1</sup>, Andi Adil<sup>1</sup>

1. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin - RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia
2. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin - RSUD Kota Makassar, Makassar, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestrcicar.v43i1.370

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sepsis merupakan disfungsi organ yang disebabkan oleh gangguan respon imun inang terhadap infeksi. Perbedaan karbon dioksida vena ke arteri sentral, atau PCO<sub>2</sub> gap menjadi biomarker penyakit kritis. Namun, penanda ini memiliki keterbatasan karena parameter hemodinamik dan ScvO<sub>2</sub> tidak menjamin perfusi jaringan yang adekuat serta mortalitas dan kegagalan organ masih tinggi. Belum ada penelitian yang mengkaji hubungan PCO<sub>2</sub> gap pada pasien terventilasi mekanik dengan kejadian sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan PCO<sub>2</sub> gap sebagai prediktor kejadian sepsis pada pasien terventilasi mekanik di ruang perawatan intensif RSUP Wahidin Sudirohusodo.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif. Populasi penelitian adalah pasien yang menjalani prosedur pemasangan ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif. Pemeriksaan PCO<sub>2</sub> gap, yang mencakup PCO<sub>2</sub> arteri dan PCO<sub>2</sub> vena, dilakukan pada hari ke-1 pemasangan ventilasi mekanik (T0), hari ke-2 (T1), dan hari ke-3 (T2). Selain itu, dilakukan pemeriksaan fisik dan penunjang, serta evaluasi menggunakan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dan Sindrom Respon Inflamasi Sistemik (SIRS) untuk diagnosis sepsis pada T0, T1, dan T2.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara PCO<sub>2</sub> gap dengan kejadian sepsis pada hari ke-1, ke-2, dan ke-3 setelah pemasangan ventilasi mekanik ( $p > 0,05$ ).

**Simpulan:** PCO<sub>2</sub> gap tidak berhubungan dengan tingkat kejadian sepsis dan menjadi prediktor yang kurang efektif dalam memprediksi kejadian sepsis pada hari ke-1, ke-2, dan ke-3 setelah pemasangan ventilasi mekanik.

**Kata Kunci:** PCO<sub>2</sub> gap; ruang perawatan intensif; sepsis; ventilasi mekanis



## **The Relationship of $PCO_2$ Gap and the Early Onset of Sepsis in Patients Undergoing Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital**

**Muhammad Rum Baderu<sup>1\*</sup>, Syamsul Hilal Salam<sup>1</sup>, Andi Salahuddin<sup>2</sup>,  
Muhammad Ramli Ahmad<sup>1</sup>, Faisal Muchtar<sup>1</sup>, Andi Adil<sup>1</sup>**

1. Departement of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University - Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, Indonesia
2. Departement of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University Kota Makassar General Hospital, Makassar, Indonesia

\*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v43i1.370

### **ABSTRACT**

**Background:** Sepsis is organ dysfunction caused by a disruption in the host's immune response to infection. The difference between venous-to-arterial carbon dioxide, or  $PCO_2$  gap, has emerged as a biomarker for critical illness. However, this marker has limitations because hemodynamic parameters and  $ScvO_2$  do not guarantee adequate tissue perfusion, and mortality and organ failure rates remain high. There has been no research examining the relationship between  $PCO_2$  gap in mechanically ventilated patients and the occurrence of sepsis. This study aims to evaluate the use of  $PCO_2$  gap as a predictor of sepsis incidence in mechanically ventilated patients in the intensive care unit of Wahidin Sudirohusodo Hospital.

**Methods:** This research used a prospective cohort design. The study population included patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit.  $PCO_2$  gap measurements, consisting of arterial and venous  $PCO_2$  measurements, were taken on day 1 (T0), day 2 (T1), and day 3 (T2) after ventilator placement. Physical examinations and additional tests, as well as Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) criteria, were used for sepsis diagnosis on day 1 (T0), day 2 (T1), and day 3 (T2) after ventilator placement.

**Results:** There was no relationship between  $PCO_2$  gap and the occurrence of sepsis after 1, 2, and 3 days of mechanical ventilation ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:**  $PCO_2$  gap is not associated with the incidence of sepsis and is a poor predictor of sepsis occurrence one day, two days, and three days after mechanical ventilation.

**Keywords:** Intensive Care Unit; mechanical ventilation;  $PCO_2$  gap; sepsis

## PENDAHULUAN

Sepsis menjadi penyebab utama kematian dan penyakit kritis di seluruh dunia. Angka kejadian global sepsis yang dirawat di rumah sakit sebanyak 437 kasus per 100.000 orang per tahun, dengan sekitar 17% kematian di rumah sakit selama dekade terakhir. Angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif sebesar 17,3 - 37,0%.<sup>1</sup> Salah satu penyebabnya adalah penggunaan ventilasi mekanik. Angka kejadian sepsis setelah intubasi ventilasi mekanik sebesar 48,1 - 55%.<sup>2,3</sup>

Ventilasi mekanik menyebabkan sepsis akibat infeksi karena masuknya benda asing ke dalam tubuh. Adanya gangguan respons inang terhadap infeksi menyebabkan penurunan curah jantung dan terjadi gangguan mikrosirkulasi sehingga menyebabkan disfungsi organ yang berkembang menjadi sepsis.<sup>3,4</sup> Gangguan mikrosirkulasi mengakibatkan akumulasi CO<sub>2</sub> jaringan.<sup>5</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir, perbedaan CO<sub>2</sub> vena ke arteri sentral, atau PCO<sub>2</sub> gap menjadi biomarker penyakit kritis.<sup>6</sup> PCO<sub>2</sub> gap merupakan perbedaan antara tekanan parsial CO<sub>2</sub> dalam darah vena dan darah arteri.<sup>7</sup> PCO<sub>2</sub> gap dinyatakan berhubungan dengan curah jantung. Jika curah jantung rendah, klirens CO<sub>2</sub> menurun, CO<sub>2</sub> stagnan di sisi vena dan tekanan parsial CO<sub>2</sub> vena meningkat relatif terhadap tekanan parsial CO<sub>2</sub> arteri. Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan PCO<sub>2</sub> gap.<sup>8</sup> Pada sebagian besar pasien sepsis memiliki curah jantung yang tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolik, karena hipovolemia persisten atau disfungsi miokard bersamaan. Peningkatan PCO<sub>2</sub> gap telah dilaporkan pada pasien dengan curah jantung rendah pada sepsis. Dilaporkan bahwa PCO<sub>2</sub> gap berhubungan signifikan dengan perubahan mikrosirkulasi. Peningkatan PCO<sub>2</sub> gap lebih dari 6 mmHg pada sepsis dinyatakan dapat mendeteksi disoksia stagnan, baik terkait dengan curah jantung yang rendah atau gangguan aliran darah mikrosirkulasi, dan hal ini berlaku bahkan dengan adanya SvO<sub>2</sub> normal atau meningkat.<sup>5</sup>

PCO<sub>2</sub> gap menggambarkan apakah aliran darah cukup untuk mengangkut CO<sub>2</sub> dari jaringan perifer ke paru-paru untuk dibersihkan. Dengan demikian, PCO<sub>2</sub> gap dapat menjadi penanda kecukupan aliran darah vena untuk menghilangkan CO<sub>2</sub> yang diproduksi oleh

jaringan perifer. PCO<sub>2</sub> gap menjadi lebih populer dalam beberapa tahun terakhir sebagai titik akhir resusitasi terutama karena CO<sub>2</sub> lebih larut daripada O<sub>2</sub> dalam darah. Hal ini berarti bahwa PCO<sub>2</sub> lebih mampu untuk mendeteksi disfungsi mikrosirkulasi, bahkan dalam aliran mikrosirkulasi yang heterogen atau buruk yang ada pada pasien sepsis.<sup>6</sup> Dengan demikian, ada potensi penggunaan PCO<sub>2</sub> gap sebagai penanda kejadian sepsis.

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan oleh Abdalazeem *et al.* menyatakan bahwa PCO<sub>2</sub> gap dapat digunakan sebagai indeks yang dapat diandalkan untuk prediksi dini disfungsi organ dan luaran klinis pada pasien sepsis dan syok septik di ruang perawatan intensif.<sup>9</sup> Bitar *et al.* dalam penelitiannya melaporkan bahwa PCO<sub>2</sub> gap mempunyai nilai prognostik penting pada sepsis berat.<sup>10</sup> Guo *et al.* mengeksplorasi efek laju pernapasan pada perbedaan PCO<sub>2</sub> gap pada pasien syok septik yang menjalani ventilasi mekanik volume diperoleh hasil bahwa pada pasien septik yang menjalani ventilasi, alkalosis respiratorik yang diinduksi oleh hiperventilasi menyebabkan peningkatan PCO<sub>2</sub> gap.<sup>11</sup> Penelitian review melaporkan bahwa PCO<sub>2</sub> gap berpotensi dapat digunakan sebagai penanda angka kematian pada pasien syok septik. Hal ini juga secara signifikan terkait dengan prediktor lain, seperti tekanan arteri rata-rata dan pembersihan laktat.<sup>12</sup>

Berdasarkan penelitian sebelumnya, PCO<sub>2</sub> gap lebih banyak dikaji hubungannya dengan prognosis syok septik yang dihubungkan dengan luaran, tingkat keparahan dan mortalitas pada syok septik, namun belum ada penelitian yang mengkaji hubungan PCO<sub>2</sub> gap pada pasien terventilasi mekanik dengan kejadian sepsis. Selain itu, penting untuk mengetahui prediktor dini dan akurat kejadian sepsis pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik. Hal ini sebagai upaya untuk menetapkan strategi tatalaksana yang tepat pada pasien yang menjalani ventilasi mekanik yang dapat berkontribusi secara klinis sebagai upaya pencegahan sepsis dan menurunkan mortalitas akibat sepsis. Adanya hubungan PCO<sub>2</sub> gap dengan kejadian sepsis pada pasien terventilasi mekanik menjadikan PCO<sub>2</sub> gap berpotensi sebagai penanda untuk deteksi dini kejadian sepsis pada pasien terventilasi mekanik.

Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk menilai penggunaan  $PCO_2$  gap sebagai prediktor kejadian sepsis pada pasien terventilasi mekanik di ruang perawatan intensif RSUP Wahidin Sudirohusodo.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia dengan (Nomor: 349/UN4.6.4.5.31/PP36/2023), dan nomor protokol UH23044268, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Desain penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif untuk menilai hubungan antara  $PCO_2$  gap dan tingkat kejadian sepsis pada pasien terventilasi mekanik di ruang perawatan intensif.

Penelitian dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai Februari – Juni 2023. Pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive sampling*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan ventilasi mekanik di ruang rawat intensif lebih dari 24 jam, umur > 18 tahun, dan setuju ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan komplikasi setelah operasi jantung seperti kegagalan pernapasan akut, kegagalan peredaran darah, cedera ginjal akut, kegagalan neurologis, pasien sedang menderita sepsis atau dengan riwayat sepsis dalam 1 bulan terakhir, pasien dengan komorbid hipertiroid, diabetes mellitus, obesitas, imunodefisiensi, mengalami gangguan jiwa, dan hipertensi, pasien dengan komorbid

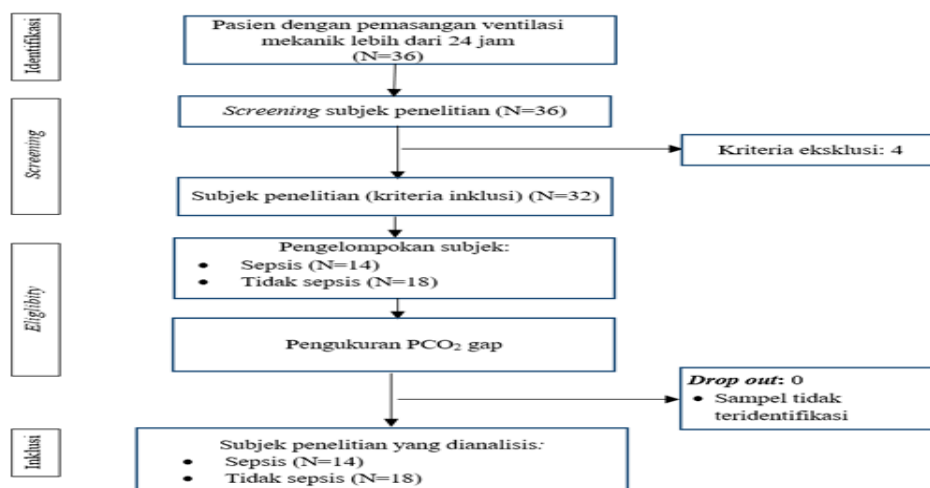
penyakit paru obstruktif maupun restriktif, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), obstruksi jalan napas, emboli paru, dan pasien yang hamil. Kriteria *drop out* dalam penelitian ini adalah jika terjadi komplikasi pembedahan, atau pasien mengundurkan diri dari penelitian.

Pemeriksaan  $PCO_2$  gap, yang mencakup  $PCO_2$  arteri dan  $PCO_2$  vena, dilakukan pada hari ke-1 (T0), hari ke-2 (T1), dan hari ke-3 (T2) setelah pemasangan ventilasi mekanik. Sampel darah arteri dan vena dianalisis menggunakan alat analisis gas darah merek Radiometer Copenhagen ABL 5. Pemeriksaan fisik dan penunjang serta *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dan Sindrom Respon Inflamasi Sistemik (SIRS) dilakukan untuk diagnosis sepsis. Data dianalisis menggunakan SPSS 23 untuk Windows. Data dianalisis dengan uji *independent sample T test* pada data yang berdistribusi normal dan uji *Mann Whitney* pada data yang tidak berdistribusi normal untuk uji perbandingan rata-rata dua kelompok. Uji normalitas dilakukan dengan uji Saphiro Wilk. Uji diagnostik dilakukan dengan menggunakan kurva AUC untuk menentukan sensitivitas, spesifisitas, dan *cut off*  $PCO_2$  gap. Uji dilakukan pada taraf signifikansi 5%.

## HASIL PENELITIAN

### Karakteristik Sampel

Penelitian ini dilakukan terhadap 32 pasien yang menjalani prosedur pemasangan ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif selama lebih dari 24 jam di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Proses pengambilan subjek penelitian disajikan pada *flow chart* diagram (Gambar 1).



Gambar 1. Proses rekrutmen subjek penelitian

Pada subjek penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada berat badan, tinggi badan, dan IMT antara kelompok sepsis dan tidak sepsis setelah pemasangan ventilasi mekanik selama 3 hari. Ada perbedaan bermakna berdasarkan umur antara kelompok sepsis dan tidak sepsis setelah pemasangan ventilasi mekanik selama 3 hari. Hasil tersebut menunjukkan bahwa karakteristik sampel penelitian pada kedua kelompok dinyatakan homogen berdasarkan berat badan, tinggi badan, dan IMT.

#### Hasil pemeriksaan hematologi

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan hematologi pada sampel darah pasien yang menjalani pemasangan ventilasi mekanik. Penilaian kejadian sepsis dilakukan pada hari ke-1 (T0), ke-2 (T1), dan ke-3 (T2) setelah pemasangan ventilasi mekanik, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1. Angka kejadian sepsis tercatat sebesar 43,75% pada hari T0 dan T1, serta meningkat menjadi 50,00% pada T2 setelah pemasangan ventilasi mekanik.

**Tabel 1.** Kejadian sepsis setelah pemasangan ventilasi mekanik

Waktu pengukuran	Kejadian sepsis			
	Sepsis		Tidak sepsis	
	n	%	n	%
T0	14	43,75	18	56,25
T1	14	43,75	18	56,25
T2	16	50,00	16	50,50

Berdasarkan Tabel 2, ditunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna hemoglobin, trombosit, dan *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) antara kelompok sepsis dan tidak sepsis setelah pemasangan ventilasi mekanik selama 3 hari. Rata-rata kadar hemoglobin pada kelompok sepsis dan tidak sepsis < 12 g/dL yang menunjukkan terjadi anemia. Rata-rata kadar trombosit pada kelompok sepsis dan tidak sepsis antara 150-450 x 10<sup>3</sup> µL yang

menunjukkan kadar trombosit normal. Rata-rata NLR pada kelompok sepsis dan tidak sepsis lebih dari 3 yang menunjukkan rasio yang tinggi. Ada perbedaan bermakna kadar leukosit antara kelompok sepsis, dan tidak sepsis setelah pemasangan ventilasi mekanik selama 3 hari, meskipun demikian rata-rata kadar leukosit pada kelompok sepsis dan tidak sepsis lebih dari 10 x 10<sup>3</sup> µL yang menunjukkan terjadi leukositosis.

**Tabel 2.** Perbandingan hasil pemeriksaan laboratorium dengan kejadian sepsis

Parameter	Sepsis	Tidak sepsis	Nilai p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Hemoglobin (g/dL)	12,06 ± 2,25	11,16 ± 1,49	0,190
Leukosit (µL)	17.437,50 ± 5.025,65	12.987,50 ± 4.889,97	0,017
Trombosit (µL)	210.687,50 ± 91.014,81	238.125,00 ± 102.600,76	0,430
NLR	14,12 ± 7,09	12,78 ± 8,57	0,632

Data diuji dengan *Independent sample t test*

#### Hubungan antara PCO<sub>2</sub> gap terhadap tingkat kejadian sepsis

Pada Tabel 3, didapatkan pada hari ke-1 (T0) dan ke-2 (T1) setelah pemasangan ventilasi mekanik, PCO<sub>2</sub> gap pasien tidak sepsis lebih tinggi

dibandingkan pasien sepsis (p>0,05). Pada hari ke-3 (T2) setelah pemasangan ventilasi mekanik, PCO<sub>2</sub> gap pasien tidak sepsis lebih rendah dibandingkan pasien sepsis. Meskipun demikian, tidak ada perbedaan bermakna PCO<sub>2</sub> gap antara

pasien sepsis dan tidak sepsis pada T0, T1, dan T2 setelah pemasangan ventilasi mekanik. Berdasarkan kriteria  $PCO_2$  gap dengan *cut off* 6 mmHg, diperoleh hasil bahwa kriteria  $PCO_2$

gap tidak berhubungan dengan kejadian sepsis baik pada T0, T1, dan T2 setelah pemasangan ventilasi mekanik.

**Tabel 3.** Hubungan  $PCO_2$  gap dengan kejadian sepsis

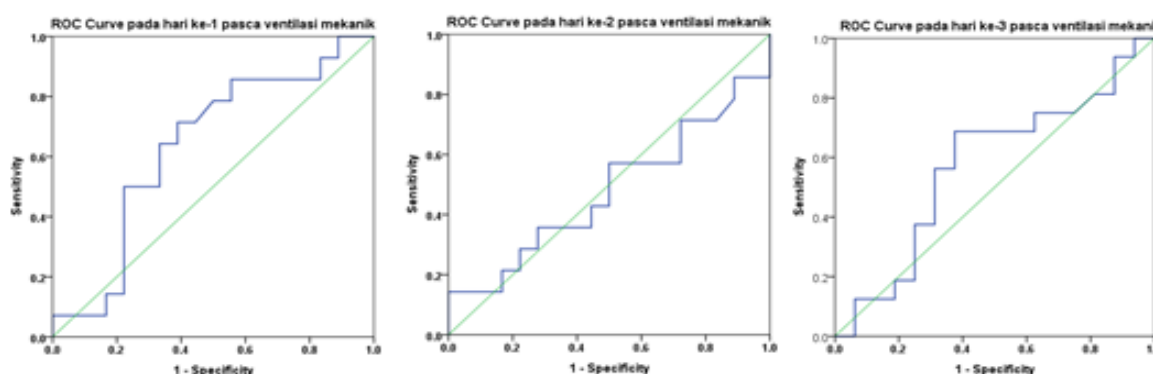
$PCO_2$ gap	Sepsis	Tidak sepsis	Nilai p
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
T0	12,07 $\pm$ 7,54	9,25 $\pm$ 8,22	0,193
T1	7,56 $\pm$ 7,78	6,65 $\pm$ 4,92	0,837
T2	5,77 $\pm$ 3,44	5,98 $\pm$ 6,53	0,491

Data diuji dengan *Mann Whitney*

*Sensitivitas, spesifisitas dan cut off  $PCO_2$  gap dalam penggunaannya sebagai marker kejadian sepsis*

Hasil kurva AUC (*ROC Curve*) antara  $PCO_2$  gap dengan kejadian sepsis pada pasien pasca hari ke-1 setelah pemasangan ventilasi mekanik

disajikan pada Gambar 2. Hasil kurva AUC antara  $PCO_2$  gap dan kejadian sepsis pada hari ke-1 setelah pemasangan ventilasi mekanik diperoleh nilai AUC sebesar 0,637 (interval kepercayaan [CI] 95% = 0,439–0,835, dan p = 0,190).



**Gambar 2.** Kurva AUC (*ROC Curve*)  $PCO_2$  gap dan sepsis pada T0, T1, T2

Pada penelitian ini, nilai AUC < 0,70 yang menunjukkan bahwa  $PCO_2$  gap tidak mempunyai diskriminasi yang baik dalam memprediksi sepsis pada 1 hari pemasangan ventilasi mekanik. Hasil

*cut-off*  $PCO_2$  gap dan sensitivitas dan spesifitas pada 1 hari pemasangan ventilasi mekanik disajikan pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Hasil sensitivitas, spesifisitas dan *cut-off*  $PCO_2$  gap dalam memprediksi sepsis pada T0, T1, T2

Keterangan	T0	T1	T2
Sensitivitas	64,3%	57,1%	68,8%
Spesifisitas	66,7%	50,0%	62,5%
<i>Cut-off</i>	9,90	4,70	4,95

Pada Tabel 4,  $PCO_2$  gap sebesar  $\leq 9,90$  menunjukkan risiko rendah terjadinya sepsis,

sedangkan  $PCO_2$  gap > 9,90 menunjukkan risiko tinggi terjadinya sepsis pada 1 hari

setelah pemasangan ventilasi mekanik, dengan sensitivitas 64,3% dan spesifisitas 66,7%.

Hasil kurva AUC (*ROC Curve*) antara PCO<sub>2</sub> gap dan kejadian sepsis pada pasien setelah 2 hari pemasangan ventilasi mekanik disajikan pada Gambar 2. Nilai AUC sebesar 0,478 (interval kepercayaan [CI] 95% = 0,267–0,690,  $p = 0,835$ ) menunjukkan bahwa PCO<sub>2</sub> gap tidak memiliki kemampuan diskriminasi yang baik dalam memprediksi sepsis (AUC < 0,70). Hasil *cut-off* PCO<sub>2</sub> gap, sensitivitas, dan spesifisitas pada 2 hari pemasangan ventilasi mekanik juga disajikan pada Tabel 4. PCO<sub>2</sub> gap sebesar  $\leq 4,70$  menunjukkan risiko rendah terjadinya sepsis, sedangkan PCO<sub>2</sub> gap > 4,70 menunjukkan risiko tinggi, dengan sensitivitas 57,1% dan spesifisitas 50,0%.

Hasil kurva AUC (*ROC Curve*) untuk hubungan antara PCO<sub>2</sub> gap dan kejadian sepsis pada 3 hari pemasangan ventilasi mekanik juga ditunjukkan pada Gambar 2. Nilai AUC sebesar 0,572 (CI 95% = 0,367–0,778,  $p = 0,486$ ) menunjukkan bahwa PCO<sub>2</sub> gap tetap tidak memiliki kemampuan diskriminasi yang baik dalam memprediksi sepsis. Hasil *cut-off* PCO<sub>2</sub> gap, sensitivitas, dan spesifisitas pada 3 hari pemasangan ventilasi mekanik disajikan pada Tabel 4. PCO<sub>2</sub> gap sebesar  $\leq 4,95$  menunjukkan risiko rendah terjadinya sepsis, sedangkan PCO<sub>2</sub> gap > 4,95 menunjukkan risiko tinggi, dengan sensitivitas 68,8% dan spesifisitas 62,5%.

## PEMBAHASAN

### *Karakteristik Sampel*

Sampel yang diambil pada penelitian ini sebanyak 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian ini adalah pasien yang menjalani prosedur pemasangan ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif. Pada karakteristik umur, indeks massa tubuh dan status fisik ASA telah kami kontrol sejak awal pada kriteria inklusi agar tidak mempengaruhi hasil penelitian. Dimana umur pada sampel penelitian dibatasi dari usia 18-60 tahun, indeks massa tubuh 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, dan status fisik ASA kelas 1 dan 2. Hal ini bertujuan untuk menghindari adanya inhomogenitas data pada sampel penelitian yang dapat mempengaruhi hasil dari penelitian.

Dalam penelitian ini, dilakukan pemeriksaan

PCO<sub>2</sub> gap dan kejadian sepsis pada hari ke-1, ke-2, dan ke-3 setelah pemasangan ventilasi mekanik. Pada hari ke-3, juga dilakukan pemeriksaan ulang terhadap karakteristik pasien, yaitu umur, tinggi badan, berat badan, dan indeks massa tubuh (IMT), untuk dibandingkan antara kelompok pasien dengan sepsis dan tanpa sepsis. Hasil analisis menunjukkan bahwa tinggi badan, berat badan, dan IMT bersifat homogen antara kedua kelompok. Namun, terdapat perbedaan signifikan dalam karakteristik umur antara pasien dengan sepsis dan tanpa sepsis.

### *Tingkat kejadian sepsis setelah pemasangan ventilasi mekanik*

Angka kejadian sepsis setelah 1 hari dan 2 hari pemasangan ventilasi mekanik sebesar 43,75%, sedangkan setelah 3 hari pemasangan ventilasi mekanik meningkat menjadi 50,00%. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin lama durasi ventilasi mekanik maka kejadian sepsis semakin besar. Hasil pada penelitian ini sedikit lebih rendah dibandingkan angka kejadian sepsis yang dilaporkan pada penelitian sebelumnya yaitu sebesar 55% pada pasien setelah menjalani intubasi ventilasi mekanik.<sup>2</sup> Perbedaan angka kejadian sepsis akibat ventilasi mekanik antara penelitian ini dibandingkan penelitian sebelumnya karena ventilasi mekanik merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Kejadian sepsis akibat ventilasi mekanik dapat dipengaruhi oleh durasi ventilasi mekanik.<sup>1</sup> Pada penelitian Lecronier *et al.* pasien menjalani ventilasi mekanik selama 2 sampai 6 hari. Pada penelitian ini dilakukan pengukuran setelah 3 hari pemasangan ventilasi mekanik.

Pada pasien yang menjalani pemasangan ventilasi mekanik, sepsis terjadi sebagai akibat terjadinya perkembangan pneumonia terkait ventilasi mekanik sebagai tempat infeksi pada pasien yang sakit kritis.<sup>1</sup> Penggunaan ventilasi mekanik dapat menyebabkan infeksi sehingga terjadi gangguan respon inang dan berkembang menjadi disfungsi organ atau sepsis.<sup>3,4</sup> Hal ini terjadi karena ventilasi mekanik dapat menyebabkan kerusakan paru-paru atau memperburuk kerusakan paru-paru. Kerusakan paru-paru tersebut membuat volume tidak yang tinggi menyebabkan paru-paru mengembang berlebihan (*volutrauma*), tekanan jalan nafas

yang tinggi (barotrauma), keruntuhan siklus dan pembukaan kembali daerah alveolar atelektasis (atelectrauma). Kerusakan-kerusakan fisik tersebut menyebabkan reaksi inflamasi paru yang dapat mencapai parenkim paru yang membentuk reaksi peradangan sistemik sehingga berpotensi menimbulkan berbagai kerusakan sistem organ.<sup>13</sup>

#### *Hubungan antara PCO<sub>2</sub> gap dan tingkat kejadian sepsis pada pasien terventilasi mekanik*

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara PCO<sub>2</sub> gap dengan kejadian sepsis setelah 1, 2, dan 3 hari pemasangan ventilasi mekanik. Pada penelitian Bitar *et al.* yang dilakukan pada pasien sepsis berat dan syok septik menunjukkan bahwa rata-rata SOFA skor berbeda signifikan antara kelompok dengan PCO<sub>2</sub> gap rendah ( $\leq 6$  mmHg) dan kelompok PCO<sub>2</sub> gap tinggi ( $> 6$  mmHg).<sup>10</sup> Hasil serupa dinyatakan oleh Abdalazeem *et al.* melaporkan bahwa ada perbedaan SOFA skor berdasarkan kategori PCO<sub>2</sub> gap pada pasien sepsis berat dan syok septik.<sup>9</sup> Kedua penelitian tersebut dilakukan pada seluruh pasien sepsis. Sementara penelitian ini dilakukan pada pasien sepsis dan tidak sepsis dan berdasarkan kategori kejadian sepsis diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan nilai PCO<sub>2</sub> gap antara pasien sepsis dan tidak sepsis.

Pada penelitian ini PCO<sub>2</sub> gap tidak berhubungan dengan kejadian sepsis pada pasien yang menjalani ventilasi mekanik. Pada penelitian ini, rata-rata PCO<sub>2</sub> gap pada pasien sepsis maupun tidak sepsis setelah 1 hari dan 2 hari pemasangan ventilasi mekanik menunjukkan nilai  $> 6$  mmHg. Meskipun demikian, pasien sepsis mempunyai PCO<sub>2</sub> gap yang lebih tinggi dibandingkan tidak sepsis.

Pada sepsis, tingginya PCO<sub>2</sub> gap dapat disebabkan karena gangguan curah jantung dan hipoperfusi jaringan.<sup>14</sup> Kejadian sepsis berkaitan dengan disfungsi organ. Fungsi organ sangat berhubungan dengan cara jaringan menggunakan oksigen yang tersedia. Pada sepsis, terjadi cedera hipoksia yang berhubungan dengan jaringan sebagai akibat dari hipoksemia dan hipoperfusi serta disfungsi mitokondria yang dimediasi sitokin yang disebut hipoksia sitopatik. Disfungsi organ pada sepsis berhubungan dengan gangguan proses metabolisme sel dalam menggunakan

oksigen yang tersedia.<sup>15</sup> Tingginya PCO<sub>2</sub> gap pada sepsis dapat terjadi akibat gangguan perfusi jaringan, baik akibat penurunan curah jantung global atau kelainan mikrosirkulasi.<sup>5</sup> Adanya penurunan curah jantung membuat klirens CO<sub>2</sub> menurun, CO<sub>2</sub> stagnan di sisi vena dan PvCO<sub>2</sub> meningkat relatif terhadap PaCO<sub>2</sub> di tingkat vena. Hal ini menyebabkan peningkatan PCO<sub>2</sub> gap.<sup>8</sup> Sementara itu peningkatan PCO<sub>2</sub> gap pada sepsis akibat kelainan mikrosirkulasi dapat dijelaskan karena adanya gangguan mikrosirkulasi membuat klirens CO<sub>2</sub> menurun sebagai akibat dari aliran mikrosirkulasi yang tidak adekuat untuk membersihkan kelebihan produksi CO<sub>2</sub>, bahkan dengan curah jantung normal (atau tinggi) pada pasien syok septik.<sup>14</sup> PCO<sub>2</sub> gap dinyatakan sebagai alat yang berguna dan tambahan untuk mendeteksi hipoperfusi jaringan yang persisten.<sup>16</sup>

Pada pasien dengan ventilasi mekanik, dilaporkan bahwa PCO<sub>2</sub> gap  $> 6$  mmHg setelah 1 hari dan 2 hari pemasangan ventilasi mekanik. Hal ini dapat dijelaskan sebagaimana penelitian yang telah dilaporkan oleh Guo *et al.* yang mengeksplorasi efek laju pernapasan pada PCO<sub>2</sub> gap pasien syok septik yang menjalani ventilasi mekanik dengan hasil bahwa pada pasien septik yang menjalani ventilasi mekanik, alkalosis respiratorik yang diinduksi oleh hiperventilasi menyebabkan peningkatan PCO<sub>2</sub> gap. Oleh karena itu, PCO<sub>2</sub> gap pada pasien syok septik berventilasi mekanik dengan hemodinamik stabil dan hubungannya dengan curah jantung yang rendah dan perfusi yang tidak adekuat harus diinterpretasi dengan hati-hati.<sup>11</sup> Pada penelitian Bitar *et al.* juga menyatakan bahwa pada pasien dengan PCO<sub>2</sub> gap yang tinggi mempunyai rata-rata durasi ventilasi mekanik yang lebih tinggi.<sup>10</sup> Kondisi berbeda antara pasien dengan ventilasi mekanik dan tidak berventilasi mekanik dilaporkan oleh Patil *et al.* bahwa pada pasien syok septik ditemukan PCO<sub>2</sub> gap yang tinggi berhubungan dengan mortalitas pada pasien yang tidak menggunakan ventilasi mekanik tetapi tidak berhubungan dengan mortalitas pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik.<sup>7</sup> Pada penelitian ini, PCO<sub>2</sub> gap diukur pada seluruh pasien yang menggunakan ventilasi mekanik dan pasien juga diukur dengan durasi pemasangan yang sama. Dengan demikian, hiperventilasi

dimungkinkan menjadi penyebab tingginya  $PCO_2$  gap pada pasien tidak sepsis pasca pemasangan ventilasi mekanik dan menjadi salah satu alasan tidak adanya hubungan antara  $PCO_2$  gap dengan kejadian sepsis.

#### *Penggunaan $PCO_2$ gap sebagai marker kejadian sepsis pada pasien terventilasi mekanik*

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa  $PCO_2$  gap merupakan prediktor yang kurang efektif terhadap kejadian sepsis setelah 1 hari, 2 hari, dan 3 hari pemasangan ventilasi mekanik. Pada penelitian Abdalazeem *et al.*,  $PCO_2$  gap dinyatakan dapat digunakan sebagai indeks yang dapat diandalkan untuk prediksi dini disfungsi organ dan luaran klinis pada pasien sepsis dan syok septik.<sup>9</sup> Pada penelitian Bitar *et al.*,  $PCO_2$  gap dapat menjadi penanda kecukupan status curah jantung pada sepsis berat. Nilai  $PCO_2$  gap yang tinggi ( $>0,8$  kPa) dapat mengidentifikasi peningkatan CO sehingga menjadi dapat menilai prognosis pada sepsis berat.<sup>10</sup> Pada penelitian Guo *et al.* menyatakan bahwa tingginya  $PCO_2$  gap berhubungan dengan disfungsi multi-organ yang lebih tinggi pada pasien sepsis.<sup>11</sup>  $PCO_2$  gap yang tinggi berhubungan dengan insiden komplikasi dan kegagalan organ yang lebih tinggi daripada kelompok  $PCO_2$  gap normal pada pasien sepsis.<sup>17</sup> Pada penelitian Kriswidyatomo *et al.*,  $PCO_2$  gap dinyatakan berguna sebagai penanda angka kematian pada pasien syok septik.<sup>12</sup> Berdasarkan penjelasan tersebut dapat dinyatakan bahwa  $PCO_2$  gap lebih tepat dianggap sebagai marker dalam keparahan disfungsi organ atau keparahan sepsis dan bukan marker kejadian sepsis.

Hasil ini didukung oleh penjelasan beberapa hasil penelitian sebelumnya. Pada sepsis, glikolisis anaerobik merupakan proses di mana glukosa dipecah menjadi piruvat dan laktat dan merupakan jalur metabolisme utama pada sepsis. Pembentukan asam laktat, produk sampingan utama dari respirasi anaerobik adalah konsekuensi metabolik yang paling sering diamati pada sepsis.<sup>18</sup> Namun Gavelli *et al.* menyatakan bahwa  $PCO_2$  gap dinyatakan bukan merupakan indikator metabolisme anaerobik karena dipengaruhi oleh konsumsi oksigen namun untuk menunjukkan apakah aliran darah cukup untuk membawa  $CO_2$  dari jaringan perifer ke paru-paru mengingat pembersihannya

sehingga mencerminkan kecukupan curah jantung dengan kondisi metabolisme. Rasio  $PCO_2$  gap dengan perbedaan kandungan oksigen arteriovenosa ( $PCO_2$  gap/ $Ca-vO_2$ ) dapat menjadi penanda anaerobiosis.<sup>8</sup> Sementara penelitian Nassar *et al.* melaporkan bahwa rasio  $PCO_2$  gap/ $ContO_2$  gap dapat digunakan sebagai penanda hipoksia jaringan global pada pasien sakit kritis. Dalam situasi hipoksia jaringan, peningkatan curah jantung dan pengiriman oksigen ( $DO_2$ ) setelah ekspansi volum akan mengakibatkan peningkatan produksi  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) dan konsumsi oksigen ( $VO_2$ ) (ketergantungan pasokan oksigen). Perubahan metabolik ini dapat mengacaukan fluktuasi parameter  $O_2$  dan  $CO_2$  arteriovenosa yang disebabkan oleh perubahan sirkulasi. Hal ini mengurangi perubahan  $\Delta PCO_2$  dan  $ScvO_2$  yang disebabkan oleh ekspansi volum. Rasio  $\Delta PCO_2$  terhadap kandungan oksigen arteri dan vena ( $\Delta PCO_2/\Delta ContO_2$ ) dapat menjadi indikator yang baik untuk ketergantungan pasokan oksigen (hipoksia jaringan) pada pasien sakit kritis.<sup>19</sup>

Keterbatasan penelitian ini yaitu penelitian ini hanya mengkaji hubungan  $PCO_2$  gap dengan kejadian sepsis. Penelitian juga dilakukan tanpa kontrol pada pasien tanpa ventilasi mekanik. *Follow up* hanya dilakukan selama 3 hari setelah pemasangan ventilasi mekanik.

## SIMPULAN

Tingkat kejadian sepsis setelah 3 hari pemasangan ventilasi mekanik adalah 50,00%.  $PCO_2$  gap tidak berhubungan dengan tingkat kejadian sepsis pada hari ke-1, ke-2, dan ke-3 setelah pemasangan ventilasi mekanik.  $PCO_2$  gap merupakan prediktor yang buruk dalam memprediksi kejadian sepsis setelah 1 hari, 2 hari, maupun 3 hari pemasangan ventilasi mekanik. Penelitian lebih lanjut disarankan untuk mengkaji hubungan marker lain, seperti rasio  $PCO_2$  gap/ $Ca-vO_2$  dan  $PCO_2$  gap/ $ContO_2$  gap, terhadap kejadian sepsis, membandingkannya dengan kelompok kontrol tanpa ventilasi mekanik, serta melakukan tindak lanjut hingga 6 hari.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fathi M, Markazi-Moghaddam N, Ramezankhani A. A systematic review on risk factors associated with sepsis in patients admitted to intensive care units. *Aust Crit Care*. 2019; 32: 155–164. doi: 10.1016/j.aucc.2018.02.005.
2. Lecronier M, Jung B, Molinari N, Pinot J, Similowski T, Jaber S, et al. Severe but reversible impaired diaphragm function in septic mechanically ventilated patients. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):34. doi: 10.1186/s13613-022-01005-9.
3. Liu N, Ren J, Yu L, Xie J, et al. Mechanical ventilation associated with worse survival in septic patients: a retrospective analysis of MIMIC-III. *J Emerg Crit Care Med*. 2020; 4: 14. doi: 10.21037/jeccm.2020.01.01.
4. Toker AK, Kose S, Turken M. Comparison of sofa score, sirs, qsofa, and qsofa + l criteria in the diagnosis and prognosis of sepsis. *Eurasian J Med*. 2021; 53: 40–47. doi: 10.5152/eurasianjmed.2021.20081.
5. Ltaief Z, Schneider AG, Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO<sub>2</sub> gap. *Crit Care*. 2021;25(1):318. doi: 10.1186/s13054-021-03671-w.
6. Sá CSC de. Carbon Dioxide gap: a review of prognostic value and therapeutic effectiveness. *Medicina (B Aires)*. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/142097/2/569285.pdf>
7. Patil VP. Mystery of PCO<sub>2</sub> gap in sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2019; 23: 443–4. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23260.
8. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. How can CO<sub>2</sub>-derived indices guide resuscitation in critically ill patients?. *J Thorac Dis*. 2019; 11: 1528–37. doi: 10.21037/jtd.2019.07.10.
9. Abdalazeem ES, Abdelgawad B, El-Rahman AHA. Role of central venous-arterial PCO<sub>2</sub> difference in prediction of clinical outcome in ICU septic patients. *Egypt J Anaesth*. 2021; 37: 189–95. doi: 10.1080/11101849.2021.1910180.
10. Bitar ZI, Maadarani OS, El-Shably AM, Elshabasy RD, Zaalouk TM. The Forgotten Hemodynamic (PCO<sub>2</sub> Gap) in Severe Sepsis. *Crit Care Res Pract*. 2020;2020:9281623. doi: 10.1155/2020/9281623.
11. Guo Z, Wang Y, Xie C, Hua G, Ge S, Li Y. Effects of respiratory rate on venous-to-arterial CO<sub>2</sub> tension difference in septic shock patients undergoing volume mechanical ventilation. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):6. doi: 10.1186/s40001-020-00402-9.
12. Kriswidyatomo P, Pradnyan Klopung Y, Guntur Jaya M, Adrian Nugraha R, Prawira Putri C, Hendrawan Putra D, et al. Prognostic value of pco<sub>2</sub> gap in adult septic shock patients: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2022;50(5):324-31. doi: 10.5152/TJAR.2021.21139.
13. Spieth PM, Koch T, Gama de Abreu M. Approaches to ventilation in intensive care. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(42):714-20. doi: 10.3238/arztebl.2014.0714.
14. Yuan S, He H, Long Y. Interpretation of venous-to-arterial carbon dioxide difference in the resuscitation of septic shock patients. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 11):S1538-S1543. doi: 10.21037/jtd.2019.02.79.
15. Loiacono LA, Shapiro DS. Detection of hypoxia at the cellular level. *Crit Care Clin*. 2010;26(2):409-21, table of contents. doi: 10.1016/j.ccc.2009.12.001.
16. Robin E, Futier E, Pires O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffe G, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. *Crit Care*. 2015;19(1):227. doi: 10.1186/s13054-015-0917-6.
17. Sayed G. The impact of early goal directed therapy and pco<sub>2</sub> gap protocol on outcomes of high-risk surgical patients admitted to icu: a prospect study. *J Anesth Clin Res*. 2021; 12: 1012.
18. Zeng Z, Huang Q, Mao L, Wu J, An S, Chen Z, et al. The pyruvate dehydrogenase complex in sepsis: metabolic regulation and targeted therapy. *Front Nutr*. 2021;8:783164. doi: 10.3389/fnut.2021.783164.
19. Nassar B, Badr M, Van Grunderbeeck N, Temime J, Pepy F, Gasan G, Tronchon L, Thevenin D, Mallat J. Central venous-to-arterial PCO<sub>2</sub> difference as a marker to identify fluid responsiveness in septic shock. *Sci Rep*. 2021;11(1):17256. doi: 10.1038/s41598-021-96806-6.