

Hubungan antara Ketaatan Penerapan Sepsis Resuscitation Bundle pada Pasien Sepsis dengan Hasil Terapi yang Diukur dengan Parameter Mikrosirkulasi Laktat Serum

The Correlation Between Sepsis Resuscitation Bundle Application in Patients with Sepsis with the Therapy Results Measured by Microcirculation Lactate Parameter Serum

Patra Rijalul Harly, Bambang Pujo Semedi

Departemen/SMF Anesthesiologi dan Reanimasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Pendahuluan: Sepsis adalah penyakit dengan angka mortalitas yang tinggi. Apabila mendapat penanganan yang tepat, angka mortalitas, dan morbiditas dapat ditekan. Mikrosirkulasi memegang peranan penting dalam timbulnya morbiditas dan mortalitas pada pasien sepsis. Laktat adalah salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai mikrosirkulasi. Penelitian ini kami tuju untuk mencari hubungan antara ketaatan terhadap penerapan protokol Sepsis Resuscitation Bundle terhadap hasil terapi, berupa parameter mikrosirkulasi laktat serum.

Tujuan: Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui hubungan antara ketaatan penerapan Sepsis Resuscitation Bundle pada pasien sepsis dengan hasil terapi, yang diukur dengan parameter mikrosirkulasi laktat serum.

Desain Penelitian: observasional

Metode: Penelitian dilakukan secara observasional dengan cara melakukan beberapa kali pengukuran kadar laktat serum dari sampel yang diamati. Penelitian ini dilakukan dalam jangka waktu 6 jam kemudian dibandingkan dengan nilai standar pengukuran.

Hasil: Dari hasil penelitian ini, nampak bahwa didapatkan korelasi yang secara statistik bermakna, di mana semakin tinggi ketaatan terhadap sepsis resuscitation bundle, semakin banyak penurunan kadar laktat. Namun, dari analisis dengan chi square untuk mencari hubungan antara ketaatan terhadap Sepsis Resuscitation Bundle dengan kadar laktat pasien pada jam ke 3 dan jam ke 6, yang dikelompokkan menjadi di atas atau sama dengan empat, dan di bawah empat, tidak didapatkan hubungan yang secara statistik bermakna.

Kata kunci: sepsis resuscitation bundle, sepsis mikrosirkulasi laktase serum

ABSTRACT

Background: Sepsis is a disease with high mortality. If it receives an appropriate treatment, the mortality and morbidity rate could be reduced. Microcirculation plays an important role in the onset of morbidity and mortality in patients with sepsis. Lactate is one parameter that can be used to assess the microcirculation. This study is aimed to find the relationship between compliance with the Sepsis Resuscitation Bundle protocol application on the results of therapy, in a form of microcirculation lactate parameter serum.

Objective: The study was conducted to determine the relationship between compliance with the Sepsis Resuscitation Bundle in patients with sepsis with therapy results, as measured by microcirculation lactate parameter serum.

Design: observational

Methods: Observational study was carried out by performing several measurements of serum lactate levels of the observed samples. The study was performed within six hours later compared to the standard measurement values.

Results: Results of this research, it appeared that there was a statistically significant correlation obtained, where the higher the sepsis resuscitation bundle compliance, the more decrease in lactate levels. However, from the chi square analysis performed to find the correlation between compliance to Resuscitation Sepsis Bundle with lactate levels of patients at 3 and 6 hours, which are grouped into the above or equal to four, and below four, there was not found a statistically significant relationship.

Keywords: sepsis resuscitation bundle, sepsis, microcirculation lactate parameter serum

PENDAHULUAN

Sepsis adalah penyakit dengan angka mortalitas yang tinggi. Di Asia, angka mortalitas mencapai 44,5%.¹ Apabila mendapat penanganan yang tepat, angka mortalitas, dan morbiditas dapat ditekan. Makrosirkulasi dan mikrosirkulasi memegang peranan penting dalam timbulnya morbiditas dan mortalitas pada pasien sepsis. *Early Goal Directed Therapy* (EGDT) yang diperkenalkan oleh Rivers et. al. pada tahun 2001 adalah pendekatan resusitasi dini yang ditujukan untuk memperbaiki makrosirkulasi dan mikrosirkulasi secara cepat untuk mencegah terjadinya hipoperfusi jaringan.^{2,3} Dalam penelitian tersebut, didapatkan penurunan angka mortalitas 16%, dari 46,5% menjadi 30,5%. Diharapkan dengan perbaikan makrosirkulasi dan mikrosirkulasi kegagalan fungsi organ dapat dicegah.

Sepsis Resuscitation Bundle yang dikembangkan berdasarkan *Surviving Sepsis Campaign Guidelines* 2008, menggunakan pendekatan resusitasi yang serupa dengan EGDT, ditambah beberapa elemen dari hasil penelitian lainnya. *Sepsis Resuscitation Bundle* ini diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas hingga 25%.⁴

Patofisiologi dari sepsis beserta perjalanan penyakitnya sangat tergantung dari kondisi mikrosirkulasi pasien, yang bisa diukur dengan berbagai cara, baik langsung maupun tidak langsung.⁵ Laktat dan saturasi vena sentral adalah salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai mikrosirkulasi.

Sepsis Resuscitation Bundle adalah protokol resusitasi awal yang ditujukan untuk mencapai keseimbangan antara *delivery* oksigen sistemik dan *demand* oksigen, dengan memanipulasi *preload*, *afterload*, dan kontraktilitas jantung.² Diharapkan, dengan optimalisasi *preload*, *afterload*, dan kontraktilitas akan didapatkan perbaikan makrosirkulasi, maupun mikrosirkulasi.

Ketaatan pelaksanaan *Sepsis Bundle* di Indonesia masih rendah. Angka ketaatan pelaksanaan *Sepsis Resuscitation Bundle* dan *Sepsis Management Bundle* di Asia hanya 7,6% dan 3,5%. Padahal, ketaatan terhadap *Sepsis Resuscitation Bundle* dan *Sepsis Management Bundle* terkait dengan berkurangnya mortalitas. Perlu kita sadari bahwa negara berkembang seperti Indonesia sering terkendala masalah biaya dalam penatalaksanaan penyakit kritis seperti ini. Ditambah lagi tingkat pendidikan yang kurang dan budaya masyarakat yang cenderung menghambat persetujuan untuk tindakan medis. Sedangkan dukungan dari pihak pemerintah untuk pelaksanaan *Sepsis Bundle* belum ada.¹

Penelitian ini kami tuju untuk mencari hubungan antara ketaatan terhadap penerapan protokol *Sepsis Resuscitation Bundle* terhadap hasil terapi, berupa parameter mikrosirkulasi laktat serum.

METODE

Penelitian dilakukan secara observasional, *cohort* prospektif dengan cara melakukan beberapa kali pengukuran

kadar laktat serum dari sampel yang diamati. Penelitian ini dilakukan dalam jangka waktu 6 jam kemudian dibandingkan dengan nilai standar pengukuran. Penelitian dilakukan di Ruang Resusitasi Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian dilakukan dengan persetujuan dari komite etik. Populasi penelitian adalah pasien dengan sepsis berat yang datang ke Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari 2012. Sampel adalah darah dari pasien yang memenuhi kriteria penerimaan.

Kriteria penerimaan sampel, yakni Pria/wanita usia di atas 12 tahun, memenuhi kriteria SIRS dengan kecurigaan infeksi, bersedia menyumbangkan darah untuk penelitian.

Kriteria penolakan, yakni pasien yang menolak tindakan medis. Kriteria pengeuaran, yakni pasien yang meninggal sebelum 6 jam.

Pasien datang dilakukan pemeriksaan tanda vital dan pemasangan infus disertai pengambilan sampling 1 (laktat serum). *Sampling 2*: Proses pengambilan sampel serum laktat dari kapiler dengan lancet 3 jam setelah *Sepsis Resuscitation Bundle* dimulai. *Sampling 3*: Proses pengambilan sample serum laktat dari kapiler dengan lancet 6 jam setelah *Sepsis Resuscitation Bundle* dimulai. Dilakukan pemeriksaan tanda vital berupa pemeriksaan NIBP, MAP, HR, CVP, produksi urine dan RR sebelum EGDT dimulai saat pasien datang (awal) dilanjutkan setiap 1 jam.

Data variabel laktat serum dari sampel dibandingkan dengan data sebelum *Resuscitation Bundle* dimulai untuk mencari adanya hubungan antara ketaatan pelaksanaan *Sepsis Resuscitation Bundle* dengan parameter mikrosirkulasi.

HASIL

Penelitian telah berjalan sejak tanggal 1 Januari 2012, dan hingga 28 Februari 2012, telah didapatkan 30 sampel.

Analisa Karakteristik Sampel

Rerata usia pasien adalah 51,7 tahun dengan standar deviasi 17,732 tahun. Rentang usia 67 tahun, dari 14 tahun hingga 81 tahun. Karakteristik pasien digambarkan dalam tabel 1.

Dari *severity score* yang diukur dengan menggunakan SAPS III *admission score*, didapatkan rerata SAPS III *admission score* 71,27 dan standar deviasi 13,05. Dari SAPS III *admission score* didapatkan perkiraan angka kematian dengan rerata 56,87% dan standar deviasi 21,46%.

Ketaatan terhadap Resuscitation Bundle

Ketaatan 100% terhadap *Resuscitation Bundle* adalah 0%. Gambar 1 menjelaskan persentase ketaatan terhadap *resuscitation bundle*.

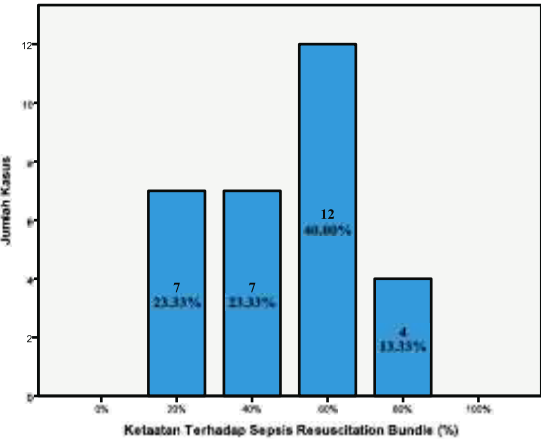
Ketaatan terhadap masing-masing elemen *Sepsis Resuscitation Bundle* digambarkan dalam tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Pasien (n = 30)

	n	%
Jenis kelamin		
Pria	16	53,3
Wanita	14	46,7
Usia		
< 20 tahun	2	6,7
20–29 tahun	2	6,7
30–39 tahun	4	13,3
40–49 tahun	1	3,3
50–59 tahun	10	33,3
60–69 tahun	6	20
> 70 tahun	5	16,7
Sumber infeksi primer		
Sistem saraf pusat	2	6,7
Sistem respirasi	11	36,7
Sistem kardiovaskuler	0	0
Sistem urogenital	3	10
Sistem Digetif	9	30
Kulit, jaringan lunak dan tulang	3	10
Bloodstream	2	6,7
Hasil akhir		
Hidup	11	36,7
Meninggal	19	63,3

Tabel 2. Pencapaian terhadap masing-masing elemen dari Goal EGDT (n = 30)

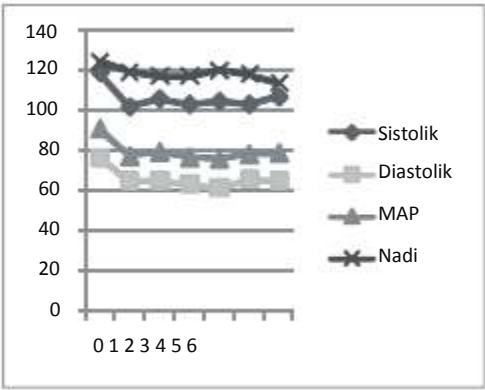
	n	%
Pencapaian 100%	0	0
CVP	10	33,3
MAP	27	90
ScvO ₂	0	0
Produksi urine	13	43,3



Gambar 1. Ketaatan terhadap Resuscitation Bundle.

Hemodinamika

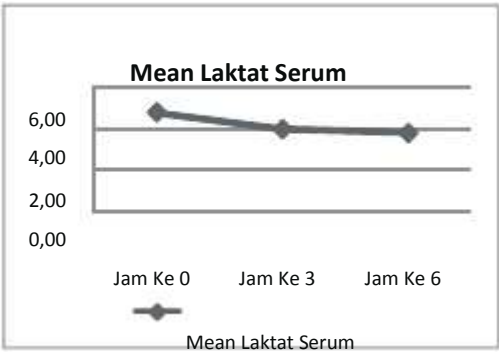
Mean tekanan darah menunjukkan adanya perburukan hemodinamika (Gambar 2).



Gambar 2. Mean Hemodinamika dalam 6 jam pertama

Hasil Pemeriksaan Laktat

Hasil pemeriksaan awal laktat pada pasien yang memenuhi kriteria memiliki rentang dari 0,8 hingga 15,4, dengan mean 4,790, dan standar deviasi 3,9382. Sepuluh pasien memiliki kadar laktat di atas 4. Laktat Diperiksa sebanyak tiga kali. Penurunan kadar laktat rata-rata dalam 6 jam adalah 1, dengan penurunan terbesar dalam 3 jam pertama, yaitu 0,81 (Gambar 3). Laktat jam ke-0, jam ke-3 dan jam ke-6 juga dikelompokkan menjadi di atas atau sama dengan empat, dan di bawah empat (Tabel 3).



Gambar 3. Mean laktat serum dalam 6 jam pertama.

Tabel 3. Laktat serum dalam 6 jam pertama

	Laktat Serum Jam ke-0		Laktat Serum Jam ke-3		Laktat Serum Jam ke-6	
	n	%	n	%	n	%
<4	20	66,7	18	60	20	66,7
≥ 4	10	33,3	12	40	10	33,3

Korelasi antara Ketaatan terhadap Sepsis Resuscitation Bundle dengan Perbaikan Kadar Laktat

Dilakukan analisis data dengan Spearman Rho antara Ketaatan terhadap *Sepsis Resuscitation Bundle* dengan selisih laktat jam ke 0 dengan laktat jam ke 6. Didapatkan korelasi yang secara statistik bermakna, di mana semakin tinggi ketaatan terhadap *sepsis resuscitation bundle*, semakin banyak penurunan kadar laktat (Tabel 4).

Tabel 4. Spearman's Rho antara Ketaatan terhadap *Sepsis Resuscitation Bundle* dengan selisih laktat jam ke-0 dengan laktat jam ke-6.

		Compliance
Selisih laktat jam ke-0 dengan jam ke-6	Correlation Coefficient	-.373
	Sig. (2-tailed)	.042
	N	30

Juga dilakukan analisis dengan chi-square untuk mencari hubungan antara ketaatan terhadap *Sepsis Resucitation Bundle* dengan kadar laktat pasien pada jam ke-3 dan jam ke-6, yang dikelompokkan menjadi di atas atau sama dengan empat, dan di bawah empat. Tidak didapatkan hubungan yang secara statistik bermakna (Tabel 5–8).

Tabel 5. ~~Diagram silang antara ketaatan terhadap Sepsis Resucitation Bundle dengan laktat jam ke-3~~

		Laktat jam ke-3		Total
		<4	≥ 4	
Ketaatan terhadap Sepsis Resuscitation Bundle	20% Hitung	5	2	7
	%	71,4%	28,6%	100%
	40% Hitung	4	3	7
	%	57,1%	42,9%	100%
	60% Hitung	8	4	12
	%	66,7%	33,3%	100%
	80% Hitung	1	3	4
	%	25%	75%	100%
Total	Hitung	18	12	30
	%	60%	40%	100%

Tabel 6. ~~Analisis Chi-Square antara ketaatan terhadap Sepsis Resuscitation Bundle dengan laktat jam ke-3~~

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.669	3	.446
Likelihood Ratio	2.669	3	.445
Linear-by-Linear Association	1.075	1	.300
N	30		

Tabel 7. Diagram silang antara ketaatan terhadap *Sepsis Resuscitation Bundle* dengan laktat jam ke-6.

		Laktat Jam ke-6		Total
		<4	≥ 4	
Ketaatan terhadap Sepsis Resuscitation Bundle	20% Hitung	5	2	7
	%	71,4%	28,6%	100%
	40% Hitung	4	3	7
	%	57,1%	42,9%	100%
	60% Hitung	9	3	12
	%	75%	25%	100%
	80% Hitung	2	2	4
	%	50%	50%	100%
Total	Hitung	18	12	30
	%	60%	40%	100%

Tabel 8. Analisis Chi-Square antara ketaatan terhadap *Sepsis Resuscitation Bundle* dengan laktat jam ke-6

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.232a	3	.745
Likelihood Ratio	1.213	3	.750
Linear-by-Linear Association	.066	1	.798
N	30		

DISKUSI

Dari hasil penelitian ini, nampak bahwa didapatkan korelasi yang secara statistik bermakna, di mana semakin tinggi ketaatan terhadap *sepsis resuscitation bundle*, semakin banyak penurunan kadar laktat. Namun, dari analisis dengan chi square untuk mencari hubungan antara ketaatan terhadap *Sepsis Resuscitation Bundle* dengan kadar laktat pasien pada jam ke-3 dan jam ke-6, yang dikelompokkan menjadi di atas atau sama dengan empat, dan di bawah empat, tidak didapatkan hubungan yang secara statistic bermakna.

Dari hasil kedua analisis di atas, dapat disimpulkan bahwa walaupun penurunan kadar laktat meningkat bermakna dengan ketaatan yang lebih tinggi terhadap *Sepsis Resuscitation Bundle*, namun tidak cukup baik untuk membawa kadar laktat menjadi di bawah 4. Hal ini mungkin disebabkan oleh terlambatnya pasien datang ke ruang resusitasi untuk mendapatkan resusitasi yang baik. Ini nampak pada rerata perkiraan angka kematian sebesar 56,87%.

SIMPULAN

Dari hasil kedua analisis di atas, dapat disimpulkan bahwa walaupun penurunan kadar laktat meningkat bermakna dengan ketaatan yang lebih tinggi terhadap *Sepsis Resuscitation Bundle*, namun tidak cukup baik untuk membawa kadar laktat menjadi di bawah 4. Hal ini mungkin disebabkan oleh terlambatnya pasien datang ke ruang resusitasi untuk mendapatkan resusitasi yang baik. Ini nampak pada rerata perkiraan angka kematian sebesar 56,87%.

DAFTAR PUSTAKA

- Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 342(d3245).
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001 November; 345(19): p. 1368–77.
- Trzeciak S, Cinel I, Dellinger RP, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the Microcirculation in Sepsis: The Central Role of Nitric Oxide, Emerging Concepts for Novel Therapies, and Challenges for Clinical Trials. *Acad Emerg Med*. 2008; 15: 399–413.
- Society of Critical Care Medicine. Severe Sepsis Bundles. [Online]. [cited 2011 11 11. Available from: <http://www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/default.aspx>.
- Tyagi A, Sethi AK, Girotra G, Mohta M. The Microcirculation in Sepsis. *Indian J Anaesth*. 2009 June; 53(3): 281–93.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101: 1644–55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 530–8.
- Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med*. 2006; 32: 2077.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36: 296–327.
- Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 970–7.
- Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the 3rd millennium. *J Physiol*. 2004; 558(1): 5–30.
- Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger RP, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 2210–7.
- Wan L, Bellomo R, May CN. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1238–42.
- Zanotti-Cavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, Walker T, Dellinger RP, Hollenberg SM. Fluid resuscitation influences cardiovascular performance and mortality in a murine model of sepsis. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 748–54.
- Dunser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 1225–33.
- Silva E, Backer DD, Creteur J, Vincent JL. Effects of fluid challenge on gastric mucosal PCO₂ in septic patients. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 423–9.
- DeWaele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 2010; 395: 489–94.
- Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001; 27: s49–62.
- Schabinski F, Oishi J, Tuche F, Luy A, Sakr Y, Bredle D, et al. Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 1539–47.
- Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 541–48.
- Marx G, Meyer MC, Schuerholz T, Vangerow B, Gratz KF, Hecker H, et al. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 629–35.
- Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 949–55.
- Seymour CW, Cooke CR, Mikkelsen ME, Hylton J, Rea TD, Goss CH, et al. Out-of-Hospital Fluid in Severe Sepsis: Effect on Early Resuscitation in the Emergency Department. *Prehospital Emergency Care*. 2010 April/June; 14(2): 145–52.
- Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 894–903.
- Bertolini G, Rossi C, Anghileri A, Livigni S, Addis A, Poole D. Use of Drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 426–34.
- Kanji S, Perreault M, Chant C, Williamson D, Burry L. Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 517–23.
- Levy M, Levi M, Williams MD, Antonelli M, Wang D, Mignini MA. Comprehensive safety analysis of concomitant drotrecogin alfa (activated) and prophylactic heparin use in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 1196–203.
- Dhainaut JF, Antonelli M, Wright P, Desachy A, Reignier J, Lavoue S, et al. Extended drotrecogin alfa (activated) treatment in patients with prolonged septic shock. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 1187–95.
- Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomized controlled trial. *The Lancet*. 2007 March 10; 369(9564): 836–43.
- Dellinger RP. <http://www.survivingsepsis.org/>. [Online].; 2009 [cited 2011 11 11. Available from: [http://www.survivingsepsis.org/About_the_Campaign/Documents/SSC Statement on Glucose Control in Severe Sepsis.pdf](http://www.survivingsepsis.org/About_the_Campaign/Documents/SSC%20Statement%20on%20Glucose%20Control%20in%20Severe%20Sepsis.pdf).
- Society of Critical Care Medicine. Implement the Resuscitation Bundle - Within the First 6 Hours of Care. [Online]. [cited 2011 11 11. Available from: <http://www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/SepsisResuscitationBundle.aspx>.