

LAPORAN PENELITIAN

Pengaruh Terapi Vitamin C 1.000 mg Intravena terhadap Kadar Laktat, *Base Deficit* dan Saturasi Vena Sentral (SvO₂) pada Pasien Sepsis

Theresia Monica Rahardjo, Ike Sri Redjeki, Rudi Kurniadi

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

Abstrak

Disfungsi endotel mikrovaskular merupakan masalah utama pada sepsis, menyebabkan tingginya morbiditas dan mortalitas, walaupun terapi optimal telah dilakukan. Vitamin C memiliki kemampuan sebagai antioksidan sehingga dapat memperbaiki fungsi endotel mikrovaskular. Penelitian prospektif, acak, terkontrol plasebo, buta ganda, dilakukan di Unit Perawatan Intensif (ICU) Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung periode Juli–Desember 2011 dengan tujuan menilai pengaruh terapi vitamin C 1.000 mg intravena terhadap kadar laktat, *base deficit*, dan SvO₂, pada 33 pasien sepsis berusia 17–60 tahun dengan skor *acute physiology and chronic health evaluation* II (APACHE II) 15–23. Pasien dibagi menjadi dua kelompok, kelompok perlakuan mendapatkan injeksi 5 mL vitamin C 1.000 mg dan kelompok kontrol injeksi 5 mL NaCl 0,9% pada hari ke-1 sampai ke-7. Pemeriksaan kadar laktat, *base deficit* dan SvO₂ dilakukan pada hari ke-1, ke-3, ke-5, dan ke-7. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan kadar laktat yang bermakna di antara kedua kelompok, penurunan kadar laktat dan rata-rata persentasi kadar laktat yang sangat bermakna pada kelompok perlakuan pada hari ke-5 dan ke-7 ($p < 0,001$), penurunan *base deficit* yang bermakna ($p < 0,002$) dan penurunan SvO₂ walaupun tidak bermakna ($p > 0,05$). Simpulan penelitian adalah vitamin C 1.000 mg intravena mampu memperbaiki kadar laktat, *base deficit* dan SvO₂ pada pasien sepsis.

Kata kunci: *Base deficit*, laktat, sepsis, SvO₂, vitamin C

Effect of Vitamin C 1.000 mg Intravenous Therapy to Lactate Level, Base Deficit and Central Vein Saturation (SvO₂) in Septic Patient

Abstract

Microvascular endothelial dysfunction is a major problem in sepsis patient, followed by a very high morbidity and mortality rate even optimal effort was done. Vitamin C has ability as antioxidant and can improve endothelial cell function. A prospective, randomized, placebo-controlled, and double blind study was conducted at Intensive Care Unit (ICU) Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung within 6 months to evaluate the effect of vitamin C 1.000 mg intravenous on lactate level, base deficit and SvO₂, in 33 septic patients, aged 17–60 years with acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score 15–23. Subjects were divided into two groups, treatment group was given an injection of 5 mL vitamin C 1000 mg and control group had a 5 mL NaCl 0.9% at first to seventh day. Measurement of lactate level, base deficit and SvO₂ was done at day 1, day 3, day 5, and day 7. Result showed a significant different lactate level between two groups, a very significant decrease of lactate level and decrease of lactate level percentage occurred in treatment group at day 5. and 7 ($p < 0.001$), a significant decrease of base deficit ($p < 0.002$) and an insignificant decrease of SvO₂ ($p > 0.05$). In conclusion, vitamin C 1.000 mg intravenous can improve lactate level, base deficit and SvO₂ in septic patient.

Key words: Base deficit, lactate, sepsis, SvO₂, vitamin C

Korespondensi: Theresia Monica Rahardjo.,dr.,SpAn.,KIC.,M.Kes Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung,Jl. Mekar sari No 27 Kompleks Istana Mekar wangi Soekarno- Hatta Bandung *Mobile* 081572017196 *Email* theresiarahardjo@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di unit perawatan intensif (ICU) sampai saat ini. Setiap tahun diperkirakan sekitar 400.000–500.000 pasien mengalami sepsis di seluruh Eropa dan AS. Sepsis merupakan suatu kondisi yang berkisar dari sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) sampai syok septik dan sindrom disfungsi organ multipel (MODS) dengan angka mortalitas sekitar 26% pada SIRS sampai 82% pada syok septik. Angka mortalitas yang tinggi tersebut tidak menunjukkan penurunan walaupun terapi yang adekuat disertai resusitasi cairan optimal telah dilakukan. Hal ini menyebabkan sepsis merupakan topik yang menarik bagi penelitian terutama yang berhubungan dengan terapi tambahan atau suplemen sebagai penunjang terapi yang selama ini telah dilakukan.¹⁻³ Sepsis disebabkan pelepasan endotoksin, dalam hal ini lipopolisakarida (LPS), terutama dari dinding bakteri gram negatif.

Lipopolisakarida merangsang aktivasi sel-sel inflamasi seperti leukosit polimorfonuklear (PMN), monosit/makrofag, dan limfosit yang kemudian menginfiltrasi jaringan. Sel-sel fagositik ini menghasilkan radikal bebas yaitu spesies oksigen reaktif (ROS) seperti superoksida dan hidrogen peroksida, dan spesies reaktif nitrogen (RNS) seperti nitrit oksida. PMN juga menghasilkan enzim elastase, *cathepsin*, *myeloperoxidase (MPO)-derived oxidant*, dan asam hipokloros (HOCl). Semua komponen ini berfungsi untuk membunuh bakteri patogen yang masuk. Bila komponen-komponen tersebut dihasilkan secara berlebihan maka akan terjadi disfungsi mikrovaskular yang berperan penting dalam disfungsi organ pada sepsis.²⁻⁶

Aktivasi sel-sel endotel mikrovaskular oleh LPS akan mengaktifkan faktor-faktor transkripsi seperti *nuclear factor κB* (NFκB) dan *anti protein-1* (AP-1) sehingga terjadi aktivasi transkripsi gen-gen pro-inflamasi yang menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi, yaitu *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) dan *interleukin-1β* (IL-1β) serta meningkatkan ekspresi molekul adesi dan kemokin. Sel endotel mikrovaskular menjadi fenotip yang pro-adesif

dan pro-trombotik, selain itu juga menjadi sasaran serta sumber radikal bebas.^{2,6-8}

Seluruh perubahan tersebut menyebabkan disfungsi mikrovaskular yang selanjutnya berkembang menjadi hipoksia jaringan karena jarak difusi oksigen antara darah dan jaringan meningkat. Hal ini menjelaskan mengapa sekitar sepertiga pasien sepsis berat meninggal karena gagal organ walaupun syok telah dicegah dengan resusitasi cairan yang adekuat dan obat vasopresor yang optimal.^{8,9} Dengan kata lain, disfungsi mikrovaskular merupakan prediktor kuat kematian pada pasien sepsis.⁹⁻¹¹ Kondisi ini memberikan tempat bagi terapi obat-obatan ataupun suplemen yang berefek memperbaiki fungsi mikrovaskular dan bersifat sebagai antioksidan, salah satunya adalah vitamin C.

Vitamin C (asam askorbat) telah dikenal sebagai antioksidan dan ikut berperan mencegah dan memperbaiki fungsi endotel mikrovaskular yang terganggu pada pasien sepsis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar asam askorbat pada pasien sepsis lebih rendah dan pemberian vitamin C intravena dapat meningkatkan kadar asam askorbat di dalam plasma dan sel, serta mencegah kerusakan sel endotel lebih lanjut akibat radikal bebas. Penelitian-penelitian lain menyebutkan bahwa pemberian vitamin C dosis tinggi intravena pada pasien sepsis dapat menurunkan angka mortalitas 28 hari di ICU, menurunkan risiko odem paru dan gagal organ multipel. Vitamin C juga disebutkan dapat memperbaiki aliran darah kapiler, permeabilitas mikrovaskular, dan respons sel endotel arterioler terhadap vasokonstriktor atau vasodilator.¹²⁻¹⁶

Penelitian mengenai vitamin C pada pasien sepsis atau sakit kritis yang telah dilakukan hanya melihat pengaruh vitamin C pada angka morbiditas dan mortalitas tetapi belum melihat dari segi perbaikan fungsi mikrovaskular yang ditandai dengan membaiknya perfusi jaringan. Sampai saat ini belum dilakukan penelitian klinis mengenai pengaruh pemberian terapi vitamin C intravena terutama pada fungsi mikrovaskular pasien sepsis. Parameter klinis yang menunjukkan adekuat tidaknya perfusi dan oksigenasi jaringan adalah kadar laktat, *base deficit*, dan SvO₂. Kadar laktat menunjukkan ada

atau tidaknya metabolisme anaerob, *base deficit* menyatakan kondisi asam basa jaringan dan SvO₂ menunjukkan kondisi oksigenasi jaringan.¹⁷⁻²⁰

Subjek dan Metode

Penelitian eksperimental dengan melakukan uji klinis rancangan acak lengkap terkontrol buta ganda (*double blind randomized controlled trial*). Subjek penelitian ini adalah 33 pasien di ICU Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) yang memenuhi kriteria inklusi yaitu, usia 17-60 tahun, menunjukkan 2 atau lebih dari gejala-gejala sebagai berikut: suhu >38°C atau <36°C, laju jantung >90 x/menit, laju napas >20 x/menit atau didapatkan tanda-tanda hiperventilasi dengan PaCO₂ <30 mmHg, hitung leukosit >12.000/mm³ atau <4000/mm³ atau didapatkan sel-sel netrofil muda >10%, semua tanda di atas bisa disertai disfungsi organ, dan memiliki skor APACHE 15-23. Kriteria eksklusi, yaitu pasien dengan penyakit primer keganasan, pasien dengan obat-obatan immunosupresif, dan pasien dengan status *do not resuscitate* (DNR).

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung/Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, pada pasien yang telah masuk kriteria inklusi dan eksklusi serta menyetujui *informed consent*, dilakukan randomisasi dengan menggunakan tabel bilangan random.

Pasien dibagi menjadi dua kelompok, kelompok perlakuan mendapatkan injeksi 5 mL vitamin C 1.000 mg dan kelompok kontrol mendapatkan injeksi 5 mL NaCl 0,9% dari hari pertama sampai ke-7 di ICU. Pemeriksaan kadar laktat, *base deficit*, dan SvO₂ dilakukan pada saat pasien masuk ICU (hari pertama), ke-3, ke-5 dan ke-7 dengan sampel darah dari vena subklavia melalui kateter vena sentral.

Hasil

Penelitian dilakukan pada 33 pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Hasil pengujian data umum dengan uji-t dan uji chi Kuadrat menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok berdasarkan

karakteristik usia dengan $p=0,724$ ($p>0,05$) dan jenis kelamin dengan $p=0,881$ ($p>0,05$).

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar laktat pada hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-7, penurunan kadar laktat dengan perbandingan antar waktu, dan rata-rata persentasi penurunan kadar laktat pada ke dua kelompok didapatkan adanya perbedaan kadar laktat yang bermakna di antara kedua kelompok pada hari pertama dengan $p=0,004$ ($p<0,05$), sedangkan pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 tidak terlihat adanya perbedaan kadar laktat yang bermakna ($p>0,05$).

Pada perbandingan antar waktu, kelompok dengan vitamin C menunjukkan penurunan kadar laktat yang bermakna dengan $p<0,001$ ($p<0,05$), sedangkan pada kelompok tanpa vitamin C tidak ditemukan penurunan yang bermakna dengan $p=0,074$ ($p>0,05$).

Pada rata-rata persentasi penurunan kadar laktat terhadap kadar laktat hari pertama di antara kedua kelompok, ditemukan perbedaan penurunan bermakna kadar laktat pada hari ke-5 dan ke-7, masing-masing dengan $p<0,001$ ($p<0,05$) pada kelompok dengan vitamin C. (Tabel 1)

Berdasarkan hasil pemeriksaan *base deficit* pada ke dua kelompok pada hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-7 tidak menunjukkan perbedaan *base deficit* yang bermakna di antara ke dua kelompok pada hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-7 ($p>0,05$). Pada perbandingan antar waktu yang menunjukkan penurunan *base deficit*, kelompok dengan vitamin C memiliki penurunan *base deficit* yang bermakna dengan $p<0,002$ ($p<0,05$), sedangkan kelompok tanpa vitamin C tidak memberikan penurunan bermakna dengan $p=0,054$ ($p>0,05$). Pada perbandingan rata-rata penurunan *base deficit* di antara ke dua kelompok terhadap *base deficit* hari pertama, tidak ditemukan perbedaan bermakna penurunan *base deficit* pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 dengan $p>0,05$ (Tabel 2).

Hasil pemeriksaan SvO₂ pada kedua kelompok pada hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-7, berdasarkan uji statistik, tidak ada perbedaan SvO₂ yang bermakna ($p>0,05$) di antara ke dua kelompok. (Tabel 3)

Kategori laktat pada ke dua kelompok berdasarkan normalitas nilai laktat, dengan kadar laktat normal ≤ 2 mEq/L dan tidak normal

Tabel 1 Hasil Pemeriksaan Kadar Laktat, Penurunan Kadar Laktat Berdasarkan Perbandingan Antar Waktu dan Rata-rata Penurunan Kadar Laktat pada Kedua Kelompok

kadar laktat (mg/dL)	Perlakuan		Nilai p ^{*)}
	Vitamin C (n=16)	Tanpa Vitamin C (n=17)	
Hari ke-1 X (SD) Median Rentang	3,38 (1,88) 2,7 1,1–7,7	2,0 (1,85) 1,8 0,8–6,8	0,004
Hari ke-3 X (SD) Median Rentang	2,42 (1,58) 2,05 0,8–7,5	1,81 (1,45) 1 0,8–4,9	0,053
Hari ke-5 X (SD) Median Rentang	1,96 (1,56) 1,35 0,8–7,0	1,99 (1,47) 1,5 0,8–5,6	0,986
Hari ke-7 X (SD) Median Rentang	1,56 (1,40) 0,95 0,8–6,1	2,34 (1,50) 2,0 0,8–5,5	0,110
Perbandingan antar waktu	X ² _F =34,94 p<0,001	X ² _F =6,932 P=0,074	
Rata-rata % penurunan (terhadap hari ke-1)			
Hari ke-3	25,4 %	-4,8 %	0,015
Hari ke-5	37,4 %	-20,3 %	< 0,001
Hari ke-7	48,5 %	-54,1 %	< 0,001

Keterangan: *) berdasarkan Uji Mann-Whitney; X²_F = Uji Friedman

>2 mEq/L, pada hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-7, berdasarkan uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna normalitas kadar laktat di antara kedua kelompok terjadi pada hari ke-1 dengan p=0,03 (p<0,05), sedangkan pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 tidak ada perbedaan yang bermakna (p>0,05). (Tabel 4)

Kategori *base deficit* pada ke dua kelompok berdasarkan normalitas nilai *base deficit*, dengan nilai normal normal -2 mmol/L–2 mmol/L, pada hari pertama, ke-3, ke-5, dan ke-7, berdasarkan uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna normalitas kadar *base deficit* di antara kedua kelompok terjadi pada hari ke-7 dengan p=0,009 (p<0,05), sedangkan pada hari ke-1, ke-3 dan ke-5 tidak ada perbedaan yang bermakna (p>0,05). (Tabel 5)

Kategori SvO₂ pada kedua kelompok

berdasarkan normalitas SvO₂, dengan nilai SvO₂ normal sebesar 65%–75%, pada hari pertama, ke-3, ke-5, dan ke-7, berdasarkan uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna normalitas kadar SvO₂ di antara kedua kelompok terjadi pada hari ke-5 dengan p=0,008 (p<0,05), sedangkan pada hari ke-1, ke-3 dan ke-7 tidak ada perbedaan yang bermakna (p>0,05; Tabel 6).

Pembahasan

Laktat merupakan salah satu hasil metabolisme anaerob dan telah digunakan sebagai penanda hipoksia jaringan pada pasien sakit kritis sejak tahun 1964. Selain digunakan sebagai parameter untuk melihat berat ringannya gangguan perfusi dan hipoksia yang terjadi, laktat juga dapat digunakan untuk melihat respons pasien terhadap

terapi. Kadar laktat serum normal adalah <2 mmol/L. Tinggi rendahnya kadar laktat juga dihubungkan dengan angka kejadian mortalitas terutama pada pasien sakit kritis. Peningkatan kadar laktat dari 2 sampai 8 mmol/L berhubungan dengan penurunan kemungkinan hidup dari 90% menjadi hanya sekitar 10%, walaupun hal ini juga bergantung pada penyebab peningkatan laktat tersebut.¹⁷⁻²⁰

Korelasi kadar laktat dengan peningkatan mortalitas juga terlihat pada penelitian terhadap 1.278 pasien dengan infeksi. Kadar laktat kurang dari 2,5 mmol/L berhubungan dengan mortalitas sebesar 4,9% dibanding dengan pasien dengan kadar laktat ≥ 4 mmol/L yang memiliki mortalitas sebesar 28,4%. Konsentrasi laktat ≥ 4 mmol/L memiliki sensitivitas 36 dan spesifisitas 92% untuk setiap kematian. Penelitian lain menemukan bahwa walaupun kadar laktat awal tidak berbeda di antara pasien syok sepsis yang

hidup dan meninggal, pasien yang selamat memiliki penurunan nyata dari kadar laktat.¹⁷⁻²⁰

Tabel 1 memperlihatkan kadar laktat pada kedua kelompok, menunjukkan perbedaan kadar laktat yang bermakna di antara kedua kelompok pada hari ke-1 dengan $p=0,004$ ($p<0,05$), sedangkan pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 tidak terlihat adanya perbedaan kadar laktat yang bermakna ($p>0,05$) di antara kedua kelompok dengan p masing-masing sebesar $p=0,053$ pada hari ke-3, $p=0,986$ pada hari ke-5 dan $p=0,110$ pada hari ke-7.

Pada perbandingan antar waktu yang menunjukkan penurunan kadar laktat pada ke dua kelompok, kelompok dengan pemberian vitamin C menunjukkan penurunan kadar laktat yang bermakna dengan $p<0,001$ ($p<0,05$), sedangkan pada kelompok tanpa vitamin C tidak ditemukan penurunan yang bermakna dengan $p=0,074$ ($p>0,05$).

Tabel 2 Hasil Pemeriksaan Base Deficit, Penurunan Base Deficit Berdasarkan Perbandingan antara Waktu dan Rata-rata Penurunan Base Deficit pada Kedua Kelompok

Base Deficit	Perlakuan		Nilai p ^{*)}
	Vitamin C (n=16)	Tanpa Vitamin C (n=17)	
Hari ke-1			0,045
X (SD)	-7,9 (3,47)	-4,58 (5,39)	
Median	-7,65	-3,9	
Rentang	-12,4 sd -1,3	-17,7 sd 4,8	
Hari ke-3			0,268
X (SD)	-4,34 (2,14)	-2,96 (4,41)	
Median	-4,35	-3,1	
Rentang	-7,9 sd -0,7	-12,8 sd 6,2	
Hari ke-5			0,598
X (SD)	-2,49 (1,74)	-1,79 (5,13)	
Median	-2,45	-1,5	
Rentang	-4,7 sd 0,8	-12,5 sd 6,3	
Hari ke-7			0,553
X (SD)	-1,48 (2,12)	-0,55 (5,96)	
Median	-1,0	1,5	
Rentang	-5,7 sd 2,0	-10,9 sd 8,1	
Perbandingan antar waktu	$F_{Hot}=8,786$ $p=0,002$	$F_{Hot}=3,245$ $p=0,054$	
Rata-rata % penurunan (terhadap hari ke-1)			
Hari ke-3	32,7%	28,5%	0,157**
Hari ke-5	52,6%	32,3%	0,309**
Hari ke-7	56,2%	22,5%	0,631**

Keterangan: *) Berdasarkan uji-t; F = Uji F Hotteling;

**) Berdasarkan Uji Mann-Whitney

Pengaruh Terapi Vitamin C 1.000 mg Intravena terhadap Kadar Laktat, *Base Deficit*, dan Saturasi Vena Sentral (SvO₂) pada Pasien Sepsis

Tabel 3 Hasil Pemeriksaan SvO₂ pada Kedua Kelompok

SvO ₂	Perlakuan		Nilai p ^{*)}
	Vitamin C (n=16)	Tanpa Vitamin C (n=17)	
Hari ke-1			0,386
X (SD)	75,26 (12,08)	72,11 (8,31)	
Median	80,7	74,4	
Rentang	46,2–89,5	54,2–85,6	
Hari ke-3			0,938
X (SD)	74,47 (8,06)	74,72 (10,10)	
Median	75,15	76,1	
Rentang	56,5–87,7	54,8–87,9	
Hari ke-5			0,931
X (SD)	73,57 (5,02)	73,78 (8,31)	
Median	73,35	74,8	
Rentang	65,7–86,2	59,1–88,9	
Hari ke-7			0,534
X (SD)	73,86 (5,51)	72,2 (9,29)	
Median	73,95	71,2	
Rentang	64,9–82,4	58,3–87,7	

Keterangan: *) Berdasarkan uji t

Pada rata-rata persentasi penurunan kadar laktat terhadap kadar laktat hari pertama di antara kedua kelompok, ditemukan perbedaan penurunan bermakna kadar laktat pada hari ke-5 dan ke-7, masing-masing dengan $p < 0,001$ ($p < 0,05$) pada kelompok dengan vitamin C dibanding dengan kelompok tanpa vitamin C.

Peningkatan persentasi rata-rata penurunan kadar laktat pada kelompok dengan vitamin C juga lebih besar dibanding dengan kelompok tanpa vitamin C. Penurunan kadar laktat semakin meningkat sesuai dengan jumlah hari dengan penurunan berturut-turut sebesar 25,4% pada hari ke-3, 37,4% pada hari ke-5 dan 48,5% pada

Tabel 4 Kategori Laktat Berdasarkan Nilai Normal Laktat pada Kedua Kelompok

Kategori Laktat	Perlakuan		Nilai p ^{*)}
	Vitamin C (n=16)	Tanpa Vitamin C (n=17)	
Hari ke-1			
≤2 (Normal)	4 (25%)	13 (76%)	0,003
>2	12 (75%)	4 (24%)	
Hari ke-3			0,708 ^{**)}
≤2 (Normal)	11 (69%)	13 (76%)	
>2	5 (31%)	4 (24%)	
Hari ke-5			0,114
≤2 (Normal)	8 (50%)	13 (76%)	
>2	8 (50%)	4 (24%)	
Hari ke-7			0,188
≤2 (Normal)	12 (75%)	9 (53%)	
>2	4 (25%)	8 (47%)	

Keterangan: *) Berdasarkan uji chi-kuadrat; **) Berdasarkan Uji Eksak Fisher

Tabel 5 Kategori Base Deficit Berdasarkan Nilai Normal Base Deficit pada Kedua Kelompok

Kategori Base Deficit	Perlakuan		Nilai p ^{*)}
	Vitamin C (n=16)	Tanpa Vitamin C (n=17)	
Hari ke-1			
-2 sd 2 (Normal)	1 (6%)	3 (18%)	0,601 ^{**)}
Tidak normal	15 (94%)	14 (82%)	
Hari ke-3			
-2 sd 2 (Normal)	2 (12%)	4 (24%)	0,656 ^{**)}
Tidak normal	14 (88%)	13 (76%)	
Hari ke-5			
-2 sd 2 (Normal)	6 (38%)	6 (35%)	0,895
Tidak normal	10 (62%)	11 (65%)	
Hari ke-7			
-2 sd 2 (Normal)	11 (69%)	4 (24%)	0,009
Tidak normal	5 (31%)	13 (76%)	

Keterangan: *) Berdasarkan uji chi-kuadrat; **) berdasarkan Uji Eksak Fisher

Tabel 6 Kategori SvO₂ Berdasarkan Normalitas SvO₂ pada Kedua Kelompok

Kategori SvO ₂	Perlakuan		Nilai p ^{*)}
	Vitamin C (n=16)	Tanpa Vitamin C (n=17)	
Hari ke-1			0,101
65-75 (normal)	4 (25%)	9 (53%)	
Tidak normal	12 (75%)	8 (47%)	
Hari ke-3			0,218
65-75 (normal)	7 (44%)	4 (24%)	
Tidak normal	9 (56%)	13 (76%)	
Hari ke-5			0,008
65-75 (normal)	13 (81%)	6 (35%)	
Tidak normal	3 (19%)	11 (65%)	
Hari ke-7			0,598
65-75 (Normal)	9 (56%)	8 (47%)	
Tidak normal	7 (44%)	9 (53%)	

Keterangan: *) Berdasarkan uji chi-kuadrat

hari ke-7. Sebaliknya kelompok tanpa vitamin C memperlihatkan peningkatan kadar laktat dengan persentasi -4,8% pada hari ke 3, -20,3% pada hari ke 5 dan -54,1% pada hari ke-7.

Hasil tersebut memiliki beberapa implikasi. Hal pertama adalah pada pasien sepsis terjadi peningkatan kadar laktat yang merupakan hasil metabolisme anaerob akibat hipoksia jaringan. Pemberian vitamin C dapat menurunkan kadar laktat secara bermakna pada pasien sepsis.

Kelompok dengan vitamin C menunjukkan penurunan kadar laktat yang bermakna berdasarkan perbandingan antar waktu dengan $p < 0,001$ ($p < 0,05$), sedangkan kelompok tanpa vitamin C tidak menunjukkan penurunan yang bermakna dengan $p = 0,074$ ($p > 0,05$). Kelompok dengan vitamin C juga menunjukkan rata-rata persentasi penurunan kadar laktat terhadap hari pertama yang lebih besar dibanding dengan kelompok tanpa vitamin C. Hal ini sesuai dengan

penelitian yang menyebutkan bahwa pemberian bolus asam askorbat intravena pada 0, 1, 6, atau 24 jam setelah terjadinya sepsis meningkatkan distribusi aliran darah kapiler. Selain itu juga disebutkan bahwa pemberian asam askorbat intravena dengan dosis 10 mg/kg 6 jam setelah terjadinya sepsis dapat memperbaiki maldistribusi aliran darah dalam waktu 10 menit. Vitamin C akan memperbaiki distribusi aliran darah kapiler melalui penurunan kadar radikal bebas dan permeabilitas kapiler. Perbaikan mikrosirkulasi akan memperbaiki perfusi jaringan dan oksigenasi sehingga mengembalikan fungsi metabolisme aerobik dan menurunkan kadar laktat.¹²⁻¹⁶

Penurunan laktat yang konsisten tampaknya berhubungan dengan efek mikrovaskular asam askorbat intravena yang bertahan berjam-jam setelah kadar asam askorbat plasma turun ke angka normal. Hal ini disebabkan kadar asam askorbat intraselular tetap tinggi dan bertahan jauh lebih lama dibanding dengan kadar asam askorbat ekstraselular.¹⁴⁻¹⁶

Penurunan kadar laktat juga berhubungan dengan penurunan angka mortalitas pasien sepsis. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyebutkan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan vitamin E intravena melalui infus pada 226 pasien sakit kritis akan meningkatkan angka keberhasilan hidup pasien dalam 28 hari. Penelitian lain juga menemukan angka kejadian gagal organ lebih rendah pada pasien sakit kritis yang menerima vitamin C sebesar 3 gr/hari dikombinasikan dengan vitamin E dalam 24 jam setelah trauma atau operasi mayor. Pemberian vitamin C dapat menurunkan kejadian mortalitas dan gagal organ melalui perbaikan mikrosirkulasi.¹²⁻¹⁶

Base deficit adalah jumlah basa dalam milimol yang diperlukan untuk mentitrasi pH 1 liter darah arterial menjadi 7,40 pada PaCO₂ 40 mmHg dan suhu 37°C dengan nilai normal +2 sampai -2 mmol/L. *Base deficit* akan meningkat bila terjadi respirasi anaerobik dan asidosis metabolik akibat ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen jaringan.¹⁷

Base deficit merupakan penanda mortalitas pada banyak penelitian yang telah dilakukan. Pada salah satu penelitian terhadap pasien-pasien trauma, *base deficit* ≥ 8 mmol/L memberikan

prediksi mortalitas sekitar 25% pada pasien berusia di bawah 55 tahun. Perubahan nilai *base deficit* seringkali mendahului perubahan parameter hemodinamik lain pada syok hemoragik. *Base deficit* juga sering digunakan sebagai penilaian tidak langsung dari asidosis laktat. Walaupun demikian, *base deficit* dapat meningkat pada keadaan lain seperti diabetik ketoasidosis, over dosis salisilat dan disfungsi ginjal.¹⁷⁻¹⁹

Perbandingan *base deficit* pada kedua kelompok di hari ke-1, ke-3, ke-5, dan ke-7 dapat dilihat pada tabel 2. Walaupun tidak ada perbedaan *base deficit* yang bermakna di antara kedua kelompok pada hari pertama, ke-3, ke-5 dan ke-7 ($p > 0,05$) tetapi terdapat perbedaan bermakna pada perbandingan antar waktu.

Pada perbandingan antar waktu, kelompok dengan vitamin C memiliki penurunan *base deficit* yang bermakna dengan $p < 0,002$ ($p < 0,05$), sedangkan kelompok tanpa vitamin C tidak memberikan penurunan bermakna dengan $p = 0,054$ ($p > 0,05$). Hal ini berarti pada pasien dengan vitamin C terjadi perbaikan *base deficit* yang berhubungan dengan penurunan respirasi anaerobik dan asidosis metabolik akibat perbaikan keseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen jaringan.

Pada perbandingan rata-rata penurunan *base deficit* di antara kedua kelompok terhadap *base deficit* hari ke-1 tidak ditemukan perbedaan bermakna penurunan *base deficit* pada hari ke-3, ke-5 dan ke-7 dengan $p > 0,05$.

Walaupun demikian, dapat dilihat bahwa persentasi penurunan *base deficit* lebih besar pada kelompok dengan vitamin C dibanding dengan kelompok tanpa vitamin C. Pada kelompok dengan vitamin C terlihat penurunan berturut-turut sebesar 32,7% pada hari ke-3, 52,6% pada hari ke-5 dan 56,25% pada hari ke-7, sedangkan pada kelompok tanpa vitamin C terjadi penurunan sebesar 28,5% pada hari ke-3, 32,3% pada hari ke-5 dan 22,5% pada hari ke-7. Semakin besar perbaikan *base deficit* yang terlihat pada kelompok dengan vitamin C menunjukkan semakin membaiknya perfusi jaringan.¹⁸⁻²⁰

Selain itu, dapat dilihat bahwa nilai *base deficit* memiliki penurunan pada perbandingan antar waktu dan persentasi penurunan *base deficit* yang

sesuai dengan hasil pemeriksaan kadar laktat. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan laktat akan disertai dengan penurunan *base deficit* dan *base deficit* dapat digunakan sebagai data penunjang dan penanda baik buruknya perfusi jaringan dan fungsi mikrosirkulasi.¹⁷⁻¹⁹

SvO₂ adalah saturasi O₂ vena sentral yang didapatkan dengan mengukur kadar saturasi oksigenasi darah yang diambil melalui kateter vena sentral, dalam hal ini vena subklavia, yang menggambarkan saturasi oksigenasi vena dari kepala dan ekstremitas bagian atas. Dalam keadaan syok nilai ScvO₂ umumnya 5%–6% lebih tinggi daripada SvO₂ dengan korelasi yang tetap positif. Parameter ini menunjukkan kecukupan DO₂ terhadap VO₂ dimana nilai <70% menunjukkan DO₂ yang tidak memadai.²⁰

Perbandingan SvO₂ pada kedua kelompok di hari ke-1, ke-3, ke-5, dan ke-7 dapat dilihat pada tabel 3. Dari tabel tersebut dapat dilihat tidak ada perbedaan SvO₂ yang bermakna ($p > 0,05$) di antara kedua kelompok pada hari pertama ($p = 0,386$), ke-3 ($p = 0,938$), ke-5 ($p = 0,931$) dan ke-7 ($p = 0,534$).

Penurunan rata-rata SvO₂ pada kelompok dengan vitamin C dimulai sejak hari pertama yaitu sekitar 75,25%, menurun menjadi 74,5% pada hari ke-3 dan menjadi sekitar 73,5% sebelum akhirnya meningkat menjadi hampir 74% pada hari ke-7. Pada kelompok tanpa vitamin C terjadi peningkatan dari hari ke-1 sebesar 72% menjadi 74,75% pada hari ke-3, menurun menjadi 73,75% pada hari ke-5 dan menjadi sekitar 72% pada hari ke-7.

Perbaikan perfusi dan mikrosirkulasi yang ditandai oleh penurunan kadar laktat dan perbaikan *base deficit*, akan dimanifestasikan dengan perbaikan parameter makrovaskular, dalam hal ini SvO₂, yang menunjukkan kecukupan DO₂ terhadap VO₂.¹⁷⁻²⁰

Dari hasil di atas dapat dilihat bahwa laktat merupakan penanda mikrosirkulasi yang mengalami perbaikan pertama kali, disusul dengan *base deficit* dan terakhir SvO₂. Hal ini menunjukkan laktat merupakan parameter yang paling sensitif dalam menentukan fungsi perfusi mikrosirkulasi dibanding dengan *base deficit*, sedangkan SvO₂ merupakan penanda makrosirkulasi yang memberikan hasil sesuai

dengan penurunan kadar laktat dan perbaikan *base deficit* yang terjadi.¹⁷⁻²⁰

Simpulan

Hasil pemeriksaan laktat menunjukkan bahwa kelompok dengan vitamin C memberikan hasil yang lebih baik daripada kelompok tanpa vitamin C dalam perbedaan kadar laktat antara kedua kelompok, perbandingan antar waktu yang menunjukkan tendensi penurunan kadar laktat dan rata-rata persentasi penurunan kadar laktat terhadap kadar laktat hari pertama. Hasil pemeriksaan *base deficit* menunjukkan bahwa kelompok dengan vitamin C memiliki hasil lebih baik dibanding dengan kelompok tanpa vitamin C. Hasil pemeriksaan SvO₂ pada kedua kelompok menunjukkan adanya perbedaan penurunan rata-rata SvO₂ dimana kelompok dengan vitamin C memberikan hasil yang lebih baik daripada kelompok tanpa vitamin C. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin C 1.000 mg intravena berpengaruh terhadap penurunan kadar laktat, perbaikan *base deficit* dan perbaikan SvO₂ pada pasien sepsis.

Daftar Pustaka

1. Macdonald J, 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 Invest.* 2003;112:460–7.
4. Jean-Baptiste E. Cellular mechanism in sepsis. *J Intensive Care Med.* 2007;22:63–72.
5. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Poll TVD. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *Leukocyte Bio.* 2008;83:536–45.
6. Held P. An introduction to reactive oxygen species. [document on the internet]. *BioTek* [diunduh 1 Agustus 2010]. Tersedia dari:

- <http://www.biotek.com>.
7. Liu SF, Malik AB. NF-kappa B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol*. 2006;290:L622–45.
 8. Golias CH, Tsoutsis E, Matziridis A, Makridis P, Batistatou A, Charalabopoulos K. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation focusing on inflammatory heart disease. *In Vivo*. 2007;21:757–70.
 9. Backer DD, Donadello K, Taccone FS, Tascon GO, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Annals of Intensive Care*. 2011;1(27):1–8.
 10. Goldman D, Bateman RM, Ellis CG. Effect of sepsis on skeletal muscle oxygen consumption and tissue oxygenation: interpreting capillary oxygen transport data using a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H2535–44.
 11. 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;345:1368–77.
 12. Ellis GR, Anderson RA, Chirkov YY, Morris-Thurgood J, Jackson SK, Lewis MJ, et al. Acute effects of vitamin C on platelet responsiveness to nitric oxide donors and endothelial function in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37:564–70.
 13. Tymk K, Li F, Wilson JX. Septic impairment of capillary blood flow requires nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase but not nitrite oxide synthase and rapidly reversed by ascorbate through an endothelial nitrite oxide synthase-dependent mechanism. *Crit Care Med*. 2008;36:2355–62.
 14. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *JACN*. 2003;22(1):18–35.
 15. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Astuto M, Bontempo P, et al. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2004;99:857–63.
 16. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2002;236:814–22.
 17. Park M, Azevedo LCP, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, Neto LMC. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with Early Goal-Directed Therapy: Still outcome markers? *Clinics*. 2006;61(1):47–52.
 18. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am Journal of Surg*. 2003;185:485–91.
 19. Chawla LS, Nader A, Nelson T, Govindji T, Wilson R, Szlk S, et al. Utilization of base deficit and reliability of base deficit as a surrogate for serum lactate in the peri-operative setting. *BMC Anesthesiol*. 2010;10:1–5.
 20. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303(8):739–46.