

TESIS
***LACTATE CLEARANCE* SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS 24 JAM**
PADA PASIEN SEPSIS

LACTATE CLEARANCE AS A PREDICTOR OF 24-HOUR MORTALITY
IN SEPSIS PATIENTS

Disusun dan Diajukan oleh :

JANUR PUTRI KINANTI

C015182008



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
MAKASSAR
2023

***LACTATE CLEARANCE SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS 24 JAM
PADA PASIEN SEPSIS***

***LACTATE CLEARANCE AS A PREDICTOR OF 24-HOUR MORTALITY
IN SEPSIS PATIENTS***

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :
**JANUR PUTRI KINANTI
C015182008**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**LACTATE CLEARANCE SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS 24 JAM
PADA PASIEN SEPSIS**

**LACTATE CLEARANCE AS A PREDICTOR OF 24-HOUR MORTALITY
IN SEPSIS PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh :

JANUR PUTRI KINANTI

Nomor Pokok : C015182008

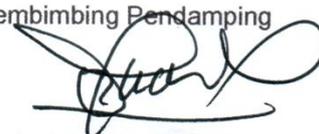
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 16 Juni 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


Dr. dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, KIC
NIP. 197908262005021003

Pembimbing Pendamping


dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
NIP. 197006132001121002

Ketua Program Studi Spesialis I / Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Janur Putri Kinanti

NIM : C015182008

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “*Lactate Clearance* sebagai Prediktor Mortalitas 24 Jam pada Pasien Sepsis” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 15 Juni 2023

Yang Menyatakan,



dr. Janur Putri Kinanti

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, pembimbing laporan kasus sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orangtua yang senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta senantiasa memberikan jalan keluar atas kesulitan yang saya hadapi di saat menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, Sp.An, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami dan juga mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendidik, membimbing, mengarahkan, dan memberi nasihat kepada saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen

Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih karena telah menjadi guru dan orang tua untuk saya selama ini.

6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengawasi, dan memberikan banyak saran dan kemudahan selama proses pendidikan mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan arahannya selama proses pendidikan.
8. **Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, KIC dan dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI** selaku pembimbing karya akhir saya, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
10. **Dr.dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. Erwin Arief, SpP (K), SpPD, K-P; dr. Endy Adnan, Sp.PD, K-R, PhD; dan Dr.dr. Arifin Seweng, MPH**
12. **Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD; Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K); Dr. dr. Idar Mapangara, Sp.PD, Sp.JP(K); dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, Sp.GK;** selaku pembimbing tugas

referat dan laporan kasus saya selama masa Pendidikan dokter spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya

13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS. Penajam Paser Utara (Kaltim) atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga saat ini. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak, dan Kak Asmi**, serta paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, terima kasih banyak bantuannya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur dan sudah seperti saudara kandung, “12 TIBD Januari 2019” **dr. A. Purnama Sari, dr. Novalia, dr. Florean, dr. Irfhana, dr. Achwana, dr. Nur Eviriani, dr. Takwin, dr. Ramdhan, dr. Getsa, dr. Yusuf Haz, dan dr. Juslan** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS.
17. Kepada teman-teman seperjuangan di BOARD 47. Terima kasih atas kebersamaan dan diskusinya selama persiapan ujian. Kepada **dr. Achwana, dr. Nova, dr. Nur Eviriani, dr. Takwin, dr. Getsa, dr. Vandi, dr. Khalif, dr. A.Arny, dr. Jimmi, dr. Faizal, dr. Yusuf Irianto, dr. Marcel dan dr. Inosensius** terima kasih atas segala bentuk kebersamaan dan dukungannya.
18. Kepada senior dan teman-teman residen yang banyak membantu dan menyemangati, **dr. Khadijah K. Hasyim, Sp.PD; dr. Abdul Mubdi, Sp.PD; dr. Vindy, dr. Idham; dr. Ferawati; dr. Renadia; dr. Audrey; dr. Zhafran;**

dr. Feryandi; dr. Yoshua; dr. Safrina; dr. Aisyah; dr. Fitri A.; dr. Muthmainnah S.; dr. Qisthi; dr. Syahnaz; dr. Sri Putriana; dr. Zaras; dr. Naufal; dr. Wardianti; dr. Zuriyatina; dr. Putri Nila dan dr. Aldian Irma terima kasih atas kebersamaan dan kerjasamanya dalam proses pendidikan ini.

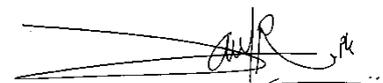
19. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada orang tua terkasih **H.Soeharto Kandar** dan **Hj. Nurjana Samudin**, atas segala doa yang tak pernah putus, dukungan, kesabaran dan pengorbanan selama menjalani pendidikan dokter spesialis sehingga bisa menjalani pendidikan dengan baik.

Terima kasih kepada suami saya terkasih dan tercinta **dr. Tito Armando**, atas segala kesabaran, keikhlasan, dukungan dan selalu mendoakan, mendampingi, membantu, dan memberikan semangat untuk dapat tepat waktu menyelesaikan pendidikan ini, juga untuk buah hati kami yang tercinta **Muhammad Raihaan Rafli Armando** dan **Kayla Adreena Khairunnisa**, terima kasih telah menjadi anak yang pengertian, sabar dan menjadi penyemangat saya dalam menjalani proses pendidikan. Kepada saudara saudara saya, **dr, Aji Kurniawan, Sp.B, dan Dinda Ayuningtias, S.Ak.**, serta seluruh **keluarga besar** atas bantuan dan dukungan doa agar ilmu saya dapat bermanfaat dan berkah untuk banyak orang.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 15 Juni 2023



Janur Putri Kinanti

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	3
1.3 TUJUAN PENELITIAN.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 MANFAAT PENELITIAN	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 SEPSIS	5
2.1.1. Definisi Sepsis	5
2.1.2. Etiologi Sepsis	5
2.1.3 Patofisiologi Sepsis	6
2.1.3.1 Imunitas Innate dan Mediator Inflamasi	6
2.1.3.2 Gangguan Regulasi Homeostasis.....	7
2.1.3.3 Imunosupresi.....	8
2.1.3.4 Disfungsi Sel, Jaringan dan Organ	9
2.1.4. Diagnosis dan Kriteria Sepsis	12
2.1.5. <i>Surviving Sepsis Campaign</i>	14
2.2 LAKTAT.....	17
2.2.1. Definisi.....	17

2.2.2 Metabolisme Laktat	18
2.2.3 Pengukuran Laktat	20
2.2.4 Laktat dan Hipoperfusi Jaringan	20
2.2.5 Hiperlaktatemia	21
2.2.6 Hiperlaktatemia Pada Sepsis dan Syok Sepsis	23
BAB III KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	27
3.1. KERANGKA TEORI	27
3.2. KERANGKA KONSEP	28
3.3. VARIABEL PENELITIAN	28
3.4. HIPOTESIS PENELITIAN	29
BAB IV METODE PENELITIAN.....	30
4.1. RANCANGAN PENELITIAN.....	30
4.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	30
4.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.....	30
4.4. JUMLAH SAMPEL PENELITIAN	31
4.5. METODE PENGUMPULAN SAMPEL.....	31
4. 6. PROSEDUR KERJA	32
4.7 IZIN DAN ETIKA PENELITIAN.....	32
4.7. DEFINISI OPERASIONAL PENELITIAN DAN KRITERIA OBJEKTIF	33
4.8. METODE ANALISIS DATA.....	35
4.9. ALUR PENELITIAN	36
BAB V HASIL PENELITIAN	37
5.1 GAMBARAN UMUM SAMPEL.....	37
5.2 PERBANDINGAN <i>LACTATE CLEARANCE</i> DENGAN <i>OUTCOME</i>	38
5.3 ANALISIS KURVA ROC <i>LACTATE CLEARANCE</i>	39
5.4. NILAI PROGNOSTIK <i>LACTATE CLEARANCE</i>	40
BAB VI PEMBAHASAN.....	43
6.1 ANALISIS PERBANDINGAN <i>LACTATE CLEARANCE</i> DENGAN <i>OUTCOME</i>	43

6.2 ANALISIS KURVA ROC DAN NILAI PROGNOSTIK <i>LACTATE</i>	
<i>CLEARANCE</i>	44
BAB VII PENUTUP	47
7.1 RINGKASAN	47
7.2 KESIMPULAN	47
7.3 SARAN	48
DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kriteria Klinis untuk mengidentifikasi sepsis dan syok sepsis	14
Gambar 2. Metabolisme glukosa yang menghasilkan piruvat dan laktat	19
Gambar 3. Fluks glikolisis yang di induksi Katekolamin.....	25
Gambar 4. Mekanisme peningkatan produksi laktat pada sepsis	26
Gambar 5. Kerangka Teori.....	27
Gambar 6. Kerangka Konsep.....	28
Gambar 7. Bagan alur penelitian	36
Gambar 8. Perbandingan Lactate Clearance menurut Outcome	39
Gambar 9. Kurva ROC Lactate Clearance.....	39

DAFTAR TABEL

Tabel 1 . Skor SOFA.	13
Tabel 2 . <i>Hour-1 Surviving Sepsis Campaign Bundle of Care</i>	15
Tabel 3. Klasifikasi Cohen dan Woods tentang Etiologi Hiperlaktatemia	21
Tabel 4. Skor SOFA.....	33
Tabel 5. Karakteristik Umum sampel	37
Tabel 6. Nilai Statistik Deskriptif Variabel	38
Tabel 7. Perbandingan <i>Lactate Clearance</i> dengan <i>Outcome</i> <24 Jam	38
Tabel 8. Sebaran <i>Outcome</i> <24 Jam berdasarkan <i>Lactate Clearance</i> H0-H1	40
Tabel 9. Sebaran <i>Outcome</i> <24 Jam berdasarkan <i>Lactate Clearance</i> H0-H6 ...	41
Tabel 10. Sebaran <i>Outcome</i> <24 Jam berdasarkan <i>Lactate Clearance</i> H1-H6 .	41
Tabel 11. Summary Nilai Prognostik <i>Lactate Clearance</i>	42

DAFTAR SINGKATAN

Acetyl-CoA	: acetyl coenzyme A
ADP	: <i>adenosine diphosphate</i>
AMPK	: AMP-activated protein kinase
ARDS	: acute respiratory distress syndrome
DAMPs	: damage-associated molecular patterns
DNA	: deoxyribonucleic acid
ETC	: electron transfer chain
GBD	: Global Burden of Diseases
ICU	: intensive care unit
IL	: interleukin
iNOS	: inducible nitric oxide synthase
LC	: Lactate Clearance
LDH	: lactate dehydrogenase
LPS	: lipopolysaccharide
MALA	: Metformin-related lactic acidosis
MAP	: mean arterial pressure
MCT	: mono-carboxylate transporter
NADPH	: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	: adenosine triphosphatase sodium/potassium pump
NO	: nitric oxide
NOD	: nucleotide-binding oligomerization domain
NR	: nuclear respiratory factor
O ₂	: oksigen
PAI-1	: plasminogen activator inhibitor type-1
PAMPs	: pathogen-associated molecular patterns
PDH	: pyruvate dehydrogenase
PGC	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator
PRRs	: pattern-recognition receptors

RIG-1	: retinoic acid inducible gene 1
RNS	: reactive nitrogen species
ROS	: reactive oxygen species
SIRS	: systemic inflammatory response syndrome
SOFA	: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
SSC	: Surviving Sepsis Campaign
TCA	: tricarboxylate acid
TFAM	: mitochondrial transcription factor A
TLRs	: Toll-like receptors
TNF	: tumor necrosis factor

ABSTRAK

Janur Putri Kinanti, Satriawan Abadi, Sudirman Katu: *Lactate clearance* sebagai prediktor mortalitas 24 jam pada pasien sepsis

Latar belakang: Sepsis adalah sindrom yang ditandai oleh disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon inflamasi terhadap infeksi. Salah satu elemen dari *Surviving Sepsis Campaign (SSC) Hour-1 Bundle* adalah mengukur kadar laktat dan melakukan pengukuran ulang ketika kadar laktat awal $>2\text{mmol/L}$. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *lactate clearance* memberikan nilai prognostik yang lebih efektif, oleh karena itu *lactate clearance* telah direkomendasikan sebagai tujuan awal dari terapi dan berhubungan dengan perbaikan klinis pada pasien sepsis.

Tujuan: Menilai *lactate clearance* sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis.

Subjek dan Metode : Penelitian uji prognostik yang melibatkan 50 subjek syok sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusdo dan jejaring. Kadar laktat diukur pada saat didiagnosis syok sepsis (H0), kemudian diukur kembali setelah 1 (H1) dan 6 jam (H6). Dari pengukuran serial tersebut didapatkan nilai *lactate clearance* dengan rumus $[(\text{laktat darah awal} - \text{laktat darah berikutnya}) / \text{laktat darah awal}] \times 100\%$. Analisa statistik menggunakan *Kolmogrov-Smirnov test*, *Mann-Whitney test*, *Chi Square Test*, Kurva ROC untuk menilai AUC dan penentuan nilai *cutoff lactate clearance*. Hasil uji signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil : Dari 50 subjek pada penelitian ini ditemukan perempuan mendominasi (56%) dengan distribusi frekuensi umur terbanyak adalah < 60 tahun (62%). Pasien dengan adanya komorbid (74%) lebih banyak dibandingkan dengan yang tidak ada komorbid (26%), sedangkan untuk distribusi *outcome* < 24 jam ditemukan memiliki sebaran yang sama. Perbandingan *lactate clearance* dengan *outcome* pada penelitian ini menunjukkan hasil bahwa mean *lactate clearance* ditemukan signifikan lebih rendah pada subjek yang meninggal < 24 jam dibandingkan dengan yang hidup ($p < 0,005$). *Lactate clearance* H0-H6 memberikan nilai prognostik paling akurat terhadap mortalitas pada pasien syok sepsis dengan sensitifitas=88%, spesifisitas=76%, nilai prediksi positif=79%, nilai prediksi negatif=86%, dan akurasi=82%.

Kesimpulan: Nilai *lactate clearance* dapat digunakan sebagai prediktor terhadap mortalitas 24 jam pasien sepsis.

Kata Kunci : *Lactate Clearance* , prognostik, mortalitas, syok sepsis, sepsis

ABSTRACT

Janur Putri Kinanti, Satriawan Abadi, Sudirman Katu: Lactate clearance as a predictor of 24-hour mortality in sepsis patients

Background: Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. One of the elements of Surviving Sepsis Campaign (SSC) Hour-1 Bundle is to measure lactate levels and re-measure when the initial lactate level is $>2\text{mmol/L}$. Several studies have shown that lactate clearance provides a more effective prognostic value, therefore lactate clearance has been recommended as an initial goal of therapy and is associated with clinical improvement in septic patients.

Objective: Assessing lactate clearance as a predictor of mortality in septic patients.

Subjects and Methods : Study prognostic test involving 50 septic shock subjects at Wahidin Sudirohusodo General Hospital and other networks. Lactate levels were measured at the time of diagnosis of septic shock (H0), then measured again after 1 hour (H1) and 6 hours (H6). From these serial measurements, the lactate clearance value was obtained with the formula $[(\text{lactate initial}-\text{lactate delayed})/\text{lactate initial}] \times 100\%$. Statistical analysis using the Kolmogorov-Smirnov test, *Mann-Whitney test*, *Chi Square Test*, ROC Curve to assess the AUC and determine the cutoff lactate clearance value. The test results are significant if the p-value <0.05 .

Results : Among 50 subjects in this study, it was found that women dominated (56%) with the highest age frequency distribution was <60 years (62%). Subject with comorbidities (74%) were more than those without comorbidities (26%), whereas the distribution of outcomes <24 hours was found to have a similar distribution. Comparison of lactate clearance with outcome showed that the mean lactate clearance was found to be significantly lower in subjects non-survivor compared to the survivor ($p<0.005$). Lactate clearance H0-H6 provides the most accurate prognostic value for mortality in septic shock patients with sensitivity=88%, specificity=76%, positive predictive value=79%, negative predictive value=86%, and accuracy=82%.

Conclusion: The lactate clearance value can be used as a predictor of 24-hour mortality in sepsis patients.

Keywords: Lactate Clearance, prognostic, mortality, septic shock, sepsis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Sepsis adalah sindrom yang ditandai oleh disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon inflamasi terhadap infeksi. Sepsis adalah masalah kesehatan utama yang berdampak pada jutaan orang di seluruh dunia setiap tahun dan satu dari empat pasien sepsis yang dirawat tidak tertolong selama perawatan.^{1,2,3} Berdasarkan *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2017* diperkirakan kematian akibat sepsis mencapai 11 juta kematian dari 48,9 juta insiden kasus sepsis pada 2017 di seluruh dunia.⁴

Pengukuran kadar laktat darah sering dimasukkan dalam manajemen klinis penyakit kritis, khususnya dalam kasus sepsis berat dan syok sepsis. Pada konteks ini, serum laktat biasanya digunakan untuk mengevaluasi keparahan penyakit, respon pengobatan, dan prognosis.⁵ Kadar laktat meningkat ketika terjadi hipoksia jaringan sehingga menyebabkan peralihan dari metabolisme aerobik ke metabolisme anaerobik yang kurang efisien sehingga PDH dihambat dan terjadi pembentukan laktat dari piruvat oleh laktat dehidrogenase. Selain itu, kondisi inflamasi yang tinggi seperti sepsis mempercepat glikolisis sehingga terjadi produksi laktat yang berlebihan.⁶

Pengukuran kadar laktat direkomendasikan sebagai bagian dari *Surviving Sepsis Campaign (SSC) Hour-1 Bundle* untuk pasien dengan sepsis dan peningkatan kadar laktat adalah bagian dari definisi syok sepsis pada Sepsis-3.¹

Salah satu elemen dari SSC *Hour-1 Bundle* adalah mengukur kadar laktat dan melakukan pengukuran ulang ketika kadar laktat awal $> 2\text{mmol/L}$.⁷

Dari pengukuran laktat serial tersebut kita dapat menilai bersihan laktat (*lactate clearance*), yaitu persentasi dari pengurangan kadar laktat yang diukur seiring waktu. Data tentang *lactate clearance* juga cukup konsisten, dibandingkan dengan pasien yang *lactate clearance* rendah, pasien yang memiliki *lactate clearance* tinggi memiliki *outcome* yang lebih baik; dan semakin lambat pembersihan laktat dicapai, semakin buruk hasilnya.⁸ Pengukuran laktat sendiri sebenarnya merupakan alat prognostik yang signifikan, namun hasilnya masih kurang efisien, sementara pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa *lactate clearance* memberikan nilai prognostik yang lebih efektif. Oleh karena itu *lactate clearance* telah direkomendasikan sebagai tujuan awal dari terapi dan berhubungan dengan perbaikan klinis pada pasien sakit kritis dengan sepsis.^{5,9}

Seyhoglu DT, dkk (2022) dalam sebuah penelitian kohort observasional prospektif dari 90 pasien sepsis menilai *lactate clearance* pada jam keenam perawatan memiliki korelasi negatif dengan kematian ($p = 0,001$). Hal menunjukkan bahwa tingginya kadar *lactate clearance* mengindikasikan prognosis yang baik, terlepas dari berapapun nilai laktat. Dapat dikatakan bahwa nilai laktat dan *lactate clearance* adalah penanda yang berguna dalam memprediksi prognosis pada pasien sepsis yang dirawat di Unit Gawat Darurat.¹⁰

Ryo MS, dkk (2018) melakukan studi retrospektif di Korea menemukan laktat dan *lactate clearance* jam keenam berhubungan dengan tingkat mortalitas

28 hari pada pasien syok sepsis, selain itu dapat menjadi alat prognostik yang mudah dan efektif untuk pasien syok sepsis yang yang diresusitasi.¹¹

Marty P, dkk (2013) menyimpulkan kadar laktat darah dan *lactate clearance* pada sepsis berat atau syok sepsis dapat menjadi predictor untuk mortalitas 28 hari. Penilaian *lactate clearance* dalam 24 jam pertama akan berguna untuk mendeteksi pasien yang berisiko tinggi kematian.¹²

Sejauh ini di Indonesia masih sedikit yang melaporkan penelitian tentang *lactate clearance* dan berdasarkan latar belakang diatas peneliti tertarik untuk menyelidiki angka kematian dan hubungannya dengan *lactate clearance* dalam respon terapeutik pada pasien dengan sepsis.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah nilai *lactate clearance* dapat digunakan sebagai prediktor terhadap mortalitas pasien sepsis.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai *lactate clearance* sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar laktat darah pada awal didiagnosis sepsis
2. Mengetahui nilai *lactate clearance* H0-H1 pada pasien sepsis
3. Mengetahui nilai *lactate clearance* H0-H6 pada pasien sepsis
4. Mengetahui nilai *lactate clearance* H1-H6 pada pasien sepsis

5. Mengetahui hubungan antara *lactate clearance* dengan mortalitas pada pasien sepsis

1.4 MANFAAT PENELITIAN

4. Manfaat Akademik

Bila nilai *lactate clearance* mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi, maka nilai *lactate clearance* dapat dijadikan sebagai prediktor alternatif dari skor SOFA terhadap mortalitas pasien sepsis.

5. Manfaat Pelayanan

Dapat memberi kemudahan dan menjadi pemeriksaan yang lebih sederhana dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis.

6. Pengembangan penelitian

Sebagai pedoman untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SEPSIS

2.1.1. Definisi Sepsis

Sepsis adalah suatu sindrom fisiologis, patologis, dan kelainan biokimiawi kelainan yang disebabkan oleh infeksi dan merupakan penyebab utama masalah kesehatan masyarakat. Sebuah konferensi konsensus tahun 1991 mengembangkan definisi awal bahwa sepsis hasil dari *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) host terhadap infeksi. Sepsis dengan komplikasi disfungsi organ adalah disebut sepsis berat, yang dapat berkembang menjadi syok sepsis. Gugus tugas tahun 2001, mengakui keterbatasan definisi ini, memperluas daftar kriteria diagnostik tetapi tidak menawarkan alternatif karena kurangnya dukungan bukti. Akibatnya, definisi sepsis, syok sepsis, dan disfungsi organ sebagian besar tetap tidak berubah selama lebih dari 2 dekade.²

Pada tahun 2016 *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)* mendefinisikan sepsis sebagai suatu keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh host terhadap infeksi.²

2.1.2. Etiologi Sepsis

Sepsis dapat menjadi respons terhadap semua kelas mikroorganisme. Invasi mikroba ke aliran darah sistemik tidak menjadi dasar utama perkembangan sepsis,

karena peradangan lokal juga dapat menimbulkan disfungsi organ dan hipotensi. Faktanya, kultur darah hanya menghasilkan bakteri atau jamur 20-40% kasus sepsis berat dan 40-70% kasus dari syok sepsis. Bakteri gram negatif atau gram positif menyumbang 70% dari penyebab sepsis; dan sisanya adalah jamur atau campuran mikroorganisme. Pada pasien yang kultur darahnya negatif, etiologinya sering ditegakkan dengan kultur atau pemeriksaan mikroskopis bahan yang terinfeksi dari situs lokal.¹³

2.1.3 Patofisiologi Sepsis

Terdapat perubahan dalam pemahaman tentang patobiologi molekuler dan imunologi sepsis. Sebelumnya dikatakan bahwa manifestasi hemodinamik dari sepsis terutama terkait dengan respon host yang berlebihan terhadap patogen tertentu.¹⁴

2.1.3.1 Imunitas innate dan mediator inflamasi

Langkah pertama dalam inisiasi respons inang terhadap patogen adalah aktivasi sel-sel imunitas bawaan, terutama terdiri dari oleh makrofag, monosit, neutrofil, dan *natural killer cell*. Proses ini terjadi melalui pengikatan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), seperti endotoksin bakteri dan glukukan jamur dengan reseptor *pattern-recognition receptors* (PRRs). Selain itu *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), molekul yang dilepaskan dari jaringan mati atau sel inang yang rusak, seperti *adenosine triphosphate* (ATP) dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) mitokondria. Ikatannya dengan reseptor tertentu

pada monosit dan makrofag seperti *Toll-like receptor* (TLRs), *C-type leptin receptors*, *NOD-like receptors* (*nucleotide-binding oligomerization domain*) and *RIG-1 like receptors* (*retinoic acid inducible gene 1*). Hal ini menyebabkan aktivasi sinyal intraseluler jalur transduksi yang menyebabkan transkripsi dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *interleukin* (IL)-1, dan IL-6. Selain itu, beberapa PRRs, seperti kelompok *NOD-like receptors* dapat beragregasi menjadi kompleks protein yang lebih besar yang disebut *inflammasome* yang terlibat dalam produksi sitokin penting, seperti IL-1 β dan IL-18 serta caspases, yang terlibat dalam program kematian sel. Sitokin proinflamasi menyebabkan aktivasi dan proliferasi leukosit, aktivasi sistem komplemen, upregulasi adhesi endotel ekspresi molekul dan kemokin, produksi *tissue factors*, dan induksi reaktan hepatik fase akut.^{14,15}

2.1.3.2 Gangguan Regulasi Homeostasis

Interaksi antara inflamasi dan koagulasi secara luas dianggap sebagai titik kunci dalam patogenesis sepsis. Peradangan dapat menginduksi reaksi koagulasi pada sepsis, dan aktivasi reaksi koagulasi mempromosikan respon inflamasi.^{14,15}

Hiperkoagulabilitas sepsis didorong oleh pelepasan *tissue factor* dari sel endotel yang terganggu. Faktanya, model eksperimental in vitro dari endotoksemia dan bakteremia telah menunjukkan penghambatan produksi trombin yang diinduksi peradangan dengan blockade *tissue factor*. *Tissue factor* kemudian menyebabkan aktivasi sistemik dari kaskade koagulasi yang menghasilkan produksi trombin, aktivasi trombosit, dan pembentukan *platelet-fibrin clots*. Mikrotrombus ini dapat

menyebabkan gangguan perfusi lokal yang mengakibatkan hipoksia jaringan dan disfungsi organ.^{14,15}

Selain efek prokoagulan, terdapat depresi efek antikoagulan protein C dan antitrombin yang biasanya akan meredam kaskade koagulasi. Protein C diubah menjadi bentuk aktifnya (*activated protein C*) oleh trombomodulin yang diaktifkan sendiri oleh trombin. Protein C yang diaktifkan kemudian memberikan efek antikoagulan oleh degradasi faktor Va dan VIIIa yang bekerja dengan protein S yang diaktifkan. Protein S juga diketahui memiliki efek anti-inflamasi yang kuat melalui penghambatan TNF α , IL-1 β , dan IL-6 dan pembatasan adhesi neutrofil dan monosit ke endotel. Pada pasien dengan penyakit inflamasi sistemik berat, seperti pada sepsis, terjadi penurunan kadar protein C plasma, penurunan regulasi trombomodulin, dan kadar protein S yang rendah sehingga memungkinkan untuk perkembangan kaskade koagulasi.^{14,15}

Berkurangnya fibrinolisis juga diamati sebagai akibat dari sepsis. Saat kadar TNF α dan IL-1 β meningkat, *tissue plasminogen activators* dilepaskan dari sel endotel vascular. Namun pada sepsis peningkatan yang dihasilkan dalam aktivasi plasmin dihambat oleh peningkatan *plasminogen activator inhibitor type-1* (PAI-1) yang terus menerus. Efek adalah berkurangnya fibrinolisis dan penghilangan fibrin, yang berkontribusi pada trombosis mikrovaskular.¹⁴

2.1.3.3 Imunosupresi

Keadaan proinflamasi pada awal dari sepsis sering digantikan oleh keadaan imunosupresi yang berkepanjangan. Terjadi penurunan jumlah sel T (helper dan

sitotoksik) sebagai akibat dari apoptosis dan penurunan respon terhadap sitokin inflamasi. Studi postmortem pada pasien *intensive care unit* (ICU) yang meninggal karena sepsis menunjukkan berkurangnya CD4+ dan sel T CD8+, terutama pada organ limfoid seperti limpa. Studi juga menunjukkan penurunan produksi sitokin penting seperti IL-6 dan TNF sebagai respon terhadap endotoksin.¹⁴

Pada pasien sepsis, neutrofil ditemukan telah mengekspresikan lebih sedikit reseptor kemokin, dan berkurangnya kemotaksis sebagai respons terhadap IL-8. Temuan di atas menunjukkan bahwa sistem kekebalan pada pasien sepsis tidak dapat memberikan respon imun yang efektif terhadap infeksi bakteri, virus, atau jamur sekunder.¹⁴

2.1.3.4 Disfungsi Sel, Jaringan dan organ

Mekanisme yang mendasari di balik disfungsi jaringan dan organ pada sepsis adalah penurunan pengiriman dan pemanfaatan oksigen oleh sel sebagai akibat dari hipoperfusi. Hipoperfusi terjadi karena disfungsi kardiovaskular yang terjadi pada sepsis. Insiden kardiomiopati sepsis bervariasi dari 18% hingga 60% dalam berbagai penelitian. Hal ini diduga terkait dengan sitokin yang bersirkulasi, seperti TNF α dan IL-1 β , yang dapat menyebabkan depresi miosit jantung dan mengganggu fungsi mitokondria. Yang paling penting dari kardiomiopati sepsis adalah bahwa onsetnya akut dan reversibel. Kedua, ejeksi fraksi ventrikel kiri disertai dengan tekanan pengisian ventrikel kiri normal atau rendah dengan peningkatan komplians ventrikel kiri.¹⁴

Efek pasti pada mortalitas sebagai akibat dari depresi miokard belum dapat dipastikan. Selain itu, karena dilatasi arteri dan vena (yang diinduksi oleh mediator inflamasi) dan akibatnya aliran balik vena berkurang, keadaan hipotensi dan syok distributif dihasilkan oleh sepsis. Ada pelebaran dari ketiga komponen mikrovaskuler-arteriol, venula, dan kapiler. Hal ini diperparah dengan kebocoran cairan intravaskular ke dalam ruang interstisial sebagai akibat hilangnya fungsi penghalang endotel yang disebabkan oleh perubahan dalam cadherin dan *tight junctions* endotel.¹⁴

Perubahan hemodinamik tubuh tersebut bersamaan dengan trombosis mikrovaskular dapat mengakibatkan pada hipoperfusi jaringan dan organ. Akibatnya, ada peningkatan glikolisis anaerobik dalam sel yang mengakibatkan produksi dari asam laktat. Selain itu, *reactive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan oleh respons inflamasi menyebabkan disfungsi mitokondria dan penurunan kadar ATP. Mekanisme ini menyebabkan kerusakan pada tingkat sel.¹⁴

Selama sepsis, karena suplai oksigen terbatas dan reaksi oksidatif tidak lengkap, serta hipoksia, produksi radikal bebas meningkat secara signifikan sementara sistem antioksidan menjadi rusak. Saat DAMP atau PAMPs terpapar, leukosit teraktivasi melepaskan sitokin inflamasi, yang memicu ekspresi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) teroksidase. Sitokin menyebabkan kelebihan produksi *reactive nitrogen species* (RNS) dan *nitric oxide* (NO) dengan mengaktivasi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). *Nitric oxide* dapat mengikat ROS peroksida untuk membentuk RNS, dan ini menyebabkan penghambatan ireversibel aktivitas *electron transfer chain* (ETC). Akibat disfungsi

ETC, mitokondria sendiri memproduksi sumber ROS tambahan selama sepsis, yang sayangnya membawa kerusakan lebih lanjut pada mitokondria, termasuk kerusakan intima, penghambatan aktivitas ETC, dan kerusakan DNA mitokondria. Akhirnya, matriks mitokondria membengkak, membran mitokondria pecah, dan apoptosis dimulai. Tingkat apoptosis yang tinggi terjadi di antara limfosit limpa dan di antara sel-sel organ lain selama sepsis, dan penghambatan apoptosis dengan menggunakan penghambat caspase ditemukan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada sepsis. Selama sepsis yang diinduksi LPS, *nuclear respiratory factor-1* (NRF-1), yang merupakan aktivator transkripsi dari *mitochondrial transcription factor A* (TFAM), diregulasi di hepatosit. Autofagi diaktifkan sebagai respons terhadap pembersihan kerusakan permanen mitokondria. Biogenesis mitokondria diatur oleh jalur sinyal *AMP-activated protein kinase* (AMPK)/ *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1* (PGC-1)/ NRF1/2; namun, ketidakseimbangan rasio ATP/ *Adenosine diphosphate* (ADP) sebagai akibat dari produksi ATP yang tidak mencukupi mengganggu aktivasi AMPK dan jalur PGC-1 /NRF-1/2 berikutnya dan dengan demikian berkontribusi untuk ekspresi TFAM. Sebagai promotor transkripsi, TFAM translokasi ke dalam mitokondria dan menyebabkan ekspresi DNA mitokondria setelah biogenesis mitokondria. Sepertinya kepadatan mitokondria terus menurun setelah episode sepsis berat.¹⁵

Terdapat perubahan signifikan pada endotelium dengan gangguan fungsi bariernya, vasodilatasi, peningkatan adhesi leukosit, dan pembentukan keadaan prokoagulan. Hal ini menyebabkan akumulasi cairan edema di ruang interstisial, rongga tubuh, dan jaringan subkutan. Di dalam paru-paru terdapat gangguan pada

barrier alveolar-endotel dengan akumulasi cairan kaya protein di ruang interstisial paru-paru dan alveolus. Hal ini dapat menyebabkan ketidaksesuaian ventilasi-perfusi, hipoksia, dan penurunan komplians paru yang menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dalam kasus ekstrim. Pada ginjal, kombinasi penurunan perfusi ginjal, nekrosis tubular akut dan defek yang lebih halus pada mikrovaskular dan tubulus menghasilkan berbagai tingkat gangguan ginjal akut. Di saluran pencernaan, peningkatan permeabilitas lapisan mukosa menghasilkan translokasi bakteri melintasi lumen usus dan autodigesti usus oleh enzim luminal. Di hati, terdapat penekanan bilirubin *clearance* sehingga terjadi kolestasis. Perubahan mental biasanya terjadi pada sepsis dan merupakan indikasi disfungsi susunan saraf pusat. Perubahan endotel yang dijelaskan di atas merusak sawar darah-otak, menyebabkan masuknya racun, inflamasi sel, dan sitokin. Perubahan berikutnya dari edema serebral, gangguan neurotransmitter, stres oksidatif, dan kerusakan materi putih menimbulkan spektrum klinis ensefalopati sepsis yang bervariasi mulai dari kebingungan ringan hingga delirium dan koma. Sepsis diketahui menghasilkan keadaan katabolik. Ada yang cepat dan kerusakan otot yang signifikan untuk menghasilkan asam amino untuk glukoneogenesis yang akan memicu sel-sel kekebalan. Sebagai tambahan, peningkatan resistensi insulin dapat mengakibatkan keadaan hiperglikemia.¹⁴

2.1.4. Diagnosis dan Kriteria Sepsis

‣ Dalam mendiagnosis sepsis memerlukan indeks dugaan yang tinggi, pengambilan Riwayat medis yang cermat, pemeriksaan fisik, uji laboratorium yang

sesuai dan tindak lanjut status hemodinamik. Riwayat perjalanan penyakit dapat membantu menentukan apakah infeksi didapatkan dari komunitas, nosokomial atau imunokompromis.¹³ Gejala klinis pada pasien yang dicurigai atau terbukti infeksi adalah demam atau hipotermia, takipnea, takikardi, leukositosis atau leukopenia, perubahan status mental akut, peningkatan laktat darah dan hipotensi.¹³

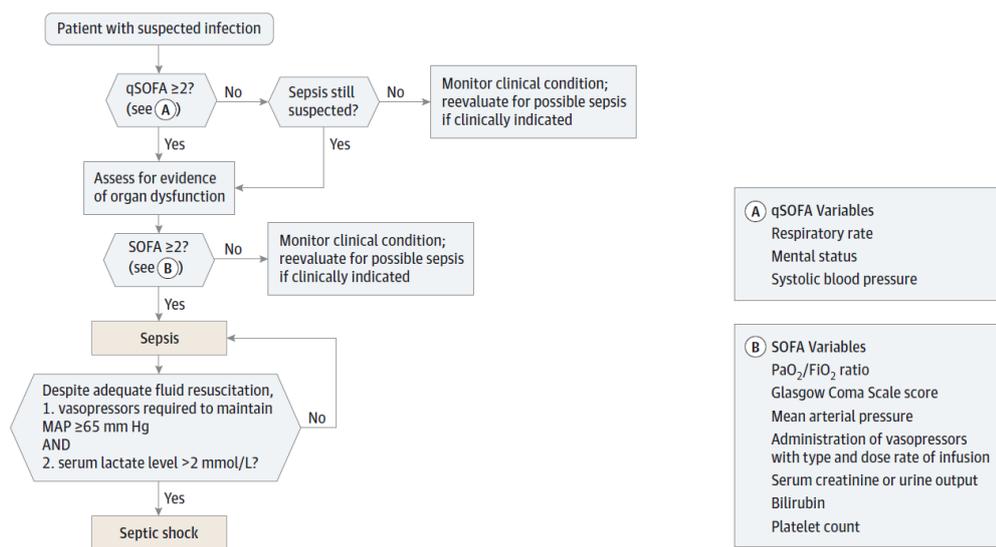
Surviving Sepsis Campaign 2016 memberikan panduan untuk menegakkan diagnosa sepsis, yaitu keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh host terhadap infeksi. Disfungsi organ ditandai dengan peningkatan 2 atau lebih skor SOFA.² Skor SOFA dinilai berdasarkan enam kategori, masing-masing yaitu sistem pernapasan, kardiovaskular, hati, koagulasi, ginjal dan neurologis masing-masing mendapat jfskor dari 0 hingga 4 di mana semakin tinggi skor mencerminkan semakin buruknya fungsi organ.¹⁷

Tabel 1. Skor SOFA ²

Variabel	Skor SOFA				
	0	1	2	3	4
Respirasi, PaO ₂ /Fi O ₂ , mmHg		≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Koagulasi, Platelet, x10 ³ /μL	>150	≤150	≤100	≤ 50	≤ 20
Hati, Bilirubin,mg/dL	1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Kardiovaskuler, Hipotensi,mmHg	Tidak ada	MAP < 70	Dop > 5, atau dobutamin	Dop 5,1 - 15, atau epi ≤ 0,1, atau norepi ≤ 0,1	Dop 5.1 - 15, atau epi ≤ 0,1, atau norEpi ≤ 0,1
Sistem Saraf Pusat, Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Ginjal, Kreatinin mg/dL atau produksi urine ml/hari	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,7 atau < 500	>5 atau < 200

dop = dopamine; epi = epinephrine; FiO₂ = *fraction of inspiration oxygen*, norepi = norepinephrine; PaO₂ = partial pressure of oxygen

Definisi baru tentang sepsis mencerminkan pandangan terkini tentang patologi, terutama dalam hal yang membedakan sepsis dari infeksi lainnya. Satuan gugus tugas pada konsensus sepsis ke-3 juga menawarkan kriteria klinis untuk mengidentifikasi pasien sepsis dan syok sepsis yang dapat diukur dengan mudah dan dapat dicatat secara objektif.²



Gambar 1. Kriteria Klinis untuk mengidentifikasi sepsis dan syok sepsis²

2.1.5. *Surviving Sepsis Campaign*

Sepsis dan syok sepsis adalah masalah kesehatan utama, berdampak pada jutaan orang di seluruh dunia setiap tahunnya dan membunuh sepertiganya. Identifikasi dini dan manajemen yang tepat pada jam-jam awal setelah perkembangan sepsis dapat meningkatkan hasil yang baik.¹

Surviving Sepsis Campaign (SSC) adalah pedoman untuk manajemen sepsis berat dan syok sepsis. Pedoman SSC pertama kali dipublikasikan pada tahun 2004, kemudian direvisi pada tahun 2008, 2012 dan 2016. Pedoman yang terbaru saat ini

adalah SSC 2021 yang merupakan revisi dari SSC 2016. Rekomendasi ini dimaksudkan untuk memberikan bimbingan bagi dokter yang merawat pasien dengan sepsis atau syok sepsis di rumah sakit.¹

Komponen utama manajemen sepsis adalah skrining dan resusitasi awal, *mean arterial pressure* (MAP), perawatan intensif, infeksi, manajemen hemodinamik, ventilasi dan terapi tambahan.¹ "*Sepsis bundle*" telah menjadi inti dari manajemen terapi sepsis SSC sejak publikasi pertama pada tahun 2004. Perubahan terpenting dalam revisi bundel SSC adalah bahwa *3 hours bundle* dan *6 hours bundle* telah digabungkan menjadi "*1-hour bundle*" dengan tujuan untuk segera memulai resusitasi dan manajemen.⁷

Tabel 2. Hour-1 Surviving Sepsis Campaign Bundle of Care⁷

5 elemen kunci 1-hour bundle Surviving Sepsis Campaign

1. Mengukur kadar laktat. Ukur ulang jika laktat awal >2 mmol/L.
 2. Periksakan kultur darah sebelum pemberian antibiotik.
 3. Berikan antibiotik spektrum luas.
 4. Mulai pemberian cepat kristaloid 30 ml/kg untuk hipotensi atau jika laktat \geq 4 mmol/L.
 5. Memberikan vasopresor jika pasien mengalami hipotensi selama atau setelah resusitasi cairan untuk mempertahankan MAP 65 mm Hg.
-

*"*Time zero*" atau "*time of presentation*" didefinisikan sebagai waktu triase di Unit Gawat Darurat, atau jika datang dari tempat perawatan lain, ketika catatan bagan paling awal yang konsisten dengan semua elemen sepsis (sebelumnya sepsis berat) atau syok sepsis dikonfirmasi melalui tinjauan bagan.¹⁵

Untuk skrining awal rumah sakit direkomendasikan untuk meningkatkan program kinerja untuk sepsis, termasuk skrining sepsis untuk pasien yang sakit akut, berisiko tinggi dan standar prosedur untuk pengobatan. Untuk orang dewasa yang diduga mengalami sepsis, disarankan untuk mengukur laktat darah.¹

Sepsis dan syok sepsis adalah kedaruratan medis, direkomendasikan agar perawatan dan resusitasi segera dimulai. Pasien dengan hipoperfusi yang diinduksi sepsis atau syok sepsis disarankan setidaknya 30 mL/kgBB cairan kristaloid intravena harus diberikan dalam 3 jam pertama resusitasi. Pada saat resusitasi disarankan untuk memonitor resusitasi dengan tujuan menurunkan serum laktat pada pasien dengan peningkatan kadar laktat. Pasien dengan syok sepsis dan menggunakan vasopresor, kami lebih merekomendasikan target awal MAP sebesar 65 mmHg dibandingkan lebih dari itu. Pasien yang membutuhkan perawatan intensif disarankan untuk perawatan ICU dalam waktu 6 jam.¹

Karena infeksi menyebabkan sepsis, penanganan infeksi merupakan komponen penting dalam penanganan sepsis. Pada pasien syok sepsis atau resiko tinggi sepsis pemberian antimikroba dilakukan segera dalam 1 jam pertama terdeteksi, dan untuk pasien curiga sepsis tanpa syok dianjurkan untuk mengevaluasi kembali dengan cepat kemungkinan penyebab infeksi dan noninfeksi. Jika kemungkinan penyebab infeksi menetap maka pemberian antimikroba dilakukan dalam 3 jam pertama setelah pasien dicurigai sepsis. Pasien dengan dugaan sepsis atau syok sepsis tetapi infeksi belum dikonfirmasi, disarankan untuk terus mengevaluasi kembali dan mencari diagnosis alternatif dan penghentian antimikroba empiris jika penyebabnya adalah non infeksi.¹

2.2 LAKTAT

2.2.1. Definisi

Laktat adalah senyawa kimia yang merupakan produk glikolisis akibat hipoksia.¹⁶ Konsentrasi laktat darah mencerminkan keseimbangan antara produksi dan *lactate clearance*. Selama glikolisis dalam keadaan istirahat, sebagian besar glukosa diubah menjadi piruvat. Piruvat dimetabolisme melalui jalur aerobik, menjadi *acetyl coenzyme A* (Acetyl-CoA) oleh *piruvat dehidrogenase* (PDH) untuk memasuki siklus asam trikarboksilat yang merupakan sumber energi utama untuk metabolisme sel.⁶

Pada keadaan stres, kebutuhan oksigen (O₂) jaringan tidak lagi dipenuhi oleh pengiriman O₂, yang menghasilkan hipoksia seluler. Hipoksia sel menginduksi peralihan dari metabolisme aerobik ke metabolisme anaerobik di mana PDH dihambat dan pembentukan laktat dari piruvat oleh *lactate dehidrogenase* (LDH) lebih dipilih. Di sisi lain, keadaan inflamasi yang tinggi seperti sepsis, glikolisis yang dipercepat menyebabkan produksi laktat berlebih. Namun, karena laktat adalah produk normal metabolisme glukosa, banyak faktor lain yang dapat meningkatkan kadar laktat tanpa adanya hipoperfusi jaringan misalnya keganasan, penyakit hati, atau gangguan mitokondria.⁶

Jaringan yang normal menghasilkan asam laktat berlebih adalah kulit, sel darah merah, jaringan otak, otot, dan sistem saluran cerna. Selama latihan berat, otot rangka menghasilkan sebagian besar kelebihan asam laktat. Paru-paru dapat menghasilkan laktat selama cedera paru akut tanpa hipoksia jaringan, dan leukosit menghasilkan laktat selama fagositosis atau ketika diaktifkan pada sepsis. Di

kondisi patologis di mana pengiriman oksigen terbatas, produksi laktat terjadi di jaringan lain.¹⁹

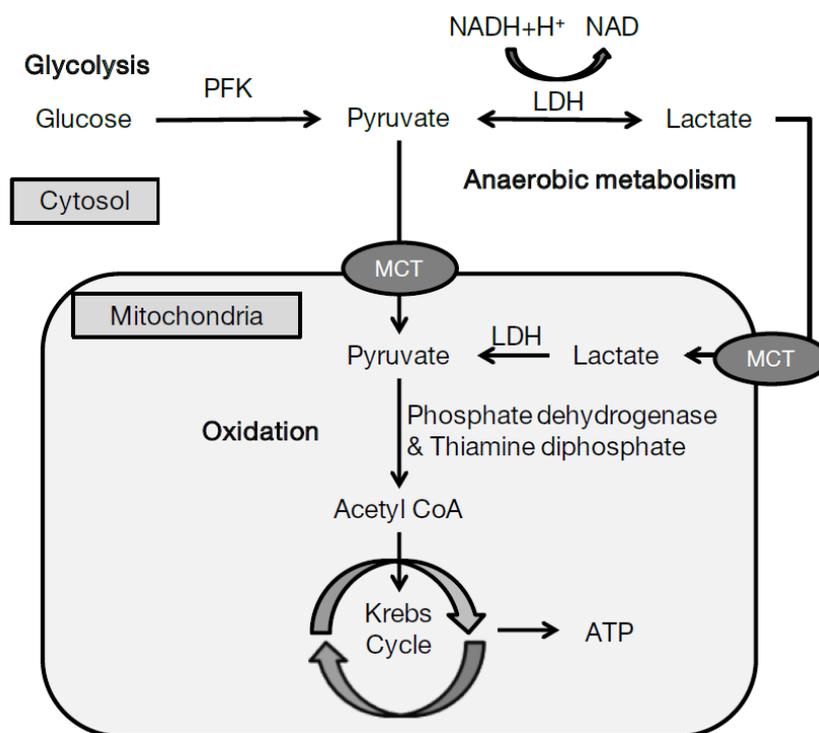
2.2.2 Metabolisme Laktat

Kadar laktat arteri tergantung pada keseimbangan antara produksi dan penggunaannya. Secara umum, kadar laktat kurang dari 2 mmol/l, meskipun produksi harian laktat sebenarnya 1500 mmol/L. Pada keadaan normal, laktat dengan cepat dibersihkan oleh hati dan sedikit oleh ginjal.²⁰

Laktat diproduksi di cytosol oleh glikolisis dan dimetabolisme oleh hati dan sebagian kecil oleh ginjal. Konsentrasi laktat berada dalam keseimbangan dengan piruvat dan dipertahankan oleh LDH, enzim yang mendukung produksi laktat dan biasanya mempertahankan rasio laktat terhadap piruvat yang konstan sekitar 10:1. Oleh karena itu, kadar laktat meningkat ketika produksi piruvat melebihi pemanfaatannya dalam mitokondria. Piruvat pada dasarnya diproduksi melalui glikolisis; sehingga, setiap peningkatan glikolisis, terlepas dari asalnya, dapat meningkatkan kadar laktat dalam darah. Sementara itu, piruvat pada dasarnya dimetabolisme menjadi Acetyl-CoA oleh PDH yang memasuki siklus asam trikarboksilat (TCA) dalam kondisi aerobik. Siklus TCA juga disebut siklus Krebs. Pada kondisi anaerobik kondisi, siklus Krebs tidak dapat memetabolisme piruvat; dengan demikian, piruvat didorong ke arah produksi laktat.^{9,18,19}

Laktat yang dihasilkan dapat diubah menjadi oksaloasetat atau alanine melalui jalur piruvat atau dapat dimanfaatkan secara langsung oleh hepatosit periportal (60%) untuk menghasilkan glikogen dan glukosa (glikogenesis) dan

glukogenesis; atau yang disebut *Cory cycle*. Ginjal juga berpartisipasi dalam metabolisme laktat (30%), yaitu korteks secara klasik bertindak sebagai metabolizer oleh glukogenesis dan medulla sebagai penghasil laktat. Piruvat dimetabolisme oleh mitokondria jalur oksidasi aerobik melalui siklus Krebs. Reaksi ini menyebabkan produksi ATP dalam jumlah besar (38 molekul ATP untuk satu molekul dari piruvat).^{9,19}



Gambar 2. Metabolisme glukosa yang menghasilkan piruvat dan laktat.¹⁹

Laktat diubah menjadi glukosa tidak hanya melalui *Cory cycle*, namun juga dapat dibersihkan melalui oksidasi. Kompartemen oksidatif ini yang kemungkinan berhubungan dengan mitokondria dan dianggap bertanggung jawab untuk penyerapan laktat oleh *mono-carboxylate transporter* (MCT) ke dalam mitokondria dan oksidasi melalui piruvat dan siklus Krebs dengan produksi ATP. Jalur laktat

intraseluler ini menyeimbangkan kadar laktat antara produksi dengan glikolisis dan pembersihan oleh oksidasi.^{19,21}

2.2.3 Pengukuran Laktat

Kadar laktat dapat diukur dengan cepat dan mudah di sebagian besar keadaan klinis. Ulasan oleh Kruse dkk mengungkapkan bahwa dalam mengukur kadar laktat disimpulkan bahwa kadar laktat vena perifer sangat berhubungan dengan kadar laktat darah arteri, sehingga ditetapkan kedua metode tersebut dapat ditegakkan. Penggunaan *tourniquet* selama pengambilan darah dan penggunaan es untuk transportasi tidak mempengaruhi kadar asam laktat asalkan sampel diukur dalam 15 menit menggunakan perangkat *point-of-care*. Umumnya, sampel harus diproses dalam waktu 15 hingga 30 menit untuk menghindari peningkatan kadar laktat yang positif palsu dan harus disimpan dalam es jika diproses nanti. Studi telah melaporkan bahwa meskipun anion gap dan kelebihan basa dikaitkan dengan laktat, mereka tidak selalu memprediksi peningkatan kadar laktat secara akurat.²⁰

2.2.4 Laktat dan Hipoperfusi Jaringan

Hipoksia menghambat fosforilasi oksidatif mitokondria, sehingga menghambat sintesis ATP dan reoksidasi dari NADH. Hal ini menyebabkan penurunan dalam rasio ATP/ADP dan peningkatan dalam rasio NADH/NAD. Penurunan dalam rasio ATP/ADP menginduksi akumulasi piruvat akibat tidak bisa digunakan melalui stimulasi fosfofruktokinase dan penurunan penggunaan piruvat dengan menghambat piruvat karboksilase, yang mengubah piruvat menjadi

oksaloasetat. Akibatnya, peningkatan produksi laktat produksi dalam keadaan anaerobik merupakan hasil akumulasi piruvat yang diubah menjadi laktat yang berasal dari perubahan potensi redoks. Hal ini menghasilkan peningkatan dalam rasio laktat/piruvat.⁹

2.2.5 Hiperlaktatemia

Individu normal menghasilkan 15 hingga 20 mmol/kg asam laktat per hari. Saat istirahat sel darah merah, otak, otot dan kulit menghasilkan laktat yang berlebihan. Selama kehamilan plasenta juga berkontribusi untuk itu. Selama latihan, laktat didominasi dihasilkan oleh otot. Dalam kondisi anaerobik semua jaringan dapat menghasilkan asam laktat. Laktat ada dalam tubuh dalam dua isomer (laktat L & D). Tubuh manusia utamanya memproduksi L-isomer laktat.²²

Kadar laktat darah normal adalah 1-2 meq/Liter. Kadar laktat lebih besar dari 2 meq/Liter mewakili hiperlaktatemia, sedangkan asidosis laktat adalah bentuk asidosis metabolik yang ditandai dengan kadar laktat serum yang tinggi (>4 meq/L) dengan perubahan pH (<7.36). Hiperlaktatemia atau asidosis laktat terjadi terutama karena peningkatan produksi laktat atau menurunnya *lactate clearance* dari tubuh.²²

Tabel 3. Klasifikasi Cohen dan Woods tentang Etiologi Hiperlaktatemia.²¹

Etiologi	Patofisiologi	Catatan
Tipe A : Penurunan Distribusi Oksigen ke Jaringan		
- Aktivitas Anaerobik Otot - Latihan Fisik Berat - Kejang Tonik-Klonik - Asma Berat - Hipoperfusi Jaringan	Suplai oksigen untuk memenuhi kebutuhan mitokondria tidak adekuat - hingga melewati batas anaerobik	Sekresi adrenalin reaktif dengan glikolisis anaerobic yang diinduksi oleh β 2 kadang terjadi bersamaan (Tipe B2)

- Syok		
- <i>Cardiac Arrest</i>		
- Hipoperfusi regional, misalnya pada iskemia mesenterik	Hipoperfusi jaringan → pengiriman oksigen ke jaringan tidak adekuat untuk memenuhi kebutuhan mitokondria	Sekresi adrenalin reaktif dengan glikolisis anaerobic yang diinduksi oleh β_2 kadang terjadi bersamaan (Tipe B2)
- Menurunnya pengiriman oksigen ke jaringan		
- Hipoksemia Berat		
- Anemia Berat		
- Keracunan karbon monoksida	Pengiriman oksigen tidak adekuat meskipun perfusi jaringan normal	

Tipe B : Penyakit Yang Mendasari

- Gangguan <i>lactat clearance</i>	Gangguan <i>lactate clearance</i> hati, terutama dengan laktat yang mengandung kristaloid seperti Hartmann's Solution	Gagal hati kronis menghasilkan laktat yang lebih tinggi dalam waktu yang lebih lama dibandingkan dengan penyebab lain
- Gagal hati fulminan		
- Overdosis paracetamol		
- Keganasan	<i>Warburg effect</i> : sel tumor cenderung lebih menyukai glikolisis aerobik dibandingkan dengan fosfolirasi oksidatif	Hipoksia tumor juga dapat berperan (Tipe A)
- Limfoma / Leukemia		
- <i>Small cell lung cancer</i>		
- Stimulasi β_2 endogen	Peningkatan Na^+/K^+ ATPase dibawah stimulasi β_2 – laktat plasma sangat berkorelasi dengan kadar katekolamin	Hipoksia jaringan juga dapat terjadi (Tipe A)
- Keadaan stress		
- Syok		
- Feokromositoma		
- Penurunan PDH	Thiamin adalah koenzim untuk PDH; Sepsis secara idiopatik merusak PDH	Hiperlaktatemia pada defisiensi Thiamin mungkin dapat membaik dengan pemberian tiamin
- Sepsis		
- Defisiensi Thiamine		

Tipe B2 : Toksin dan Obat-obatan

- Biguanides	Penurunan glukoneogenesis + penghambatan kompleks rantai pernapasan mitokondria 1	<i>Metformin-related lactic acidosis</i> (MALA) terutama terjadi dengan adanya patologi akut seperti disfungsi ginjal
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Disfungsi mitokondria	Obat-obatan yang menghambat fosforilasi oksidatif	
- NRTIs		
-Linezolid		
- Keracunan sianida		
	Peningkatan Na ⁺ /K ⁺ ATPase dibawah stimulasi β2 dengan konsekuensi akumulasi ADP. Keadaan ini menstimulasi fosfofruktokinase menyebabkan peningkatan glikolisis.	Penggunaan adrenalin dan salbutamol dapat mengganggu interpretasi kadar laktat sebagai penanda resusitasi yang efektif
-Stimulasi β2 eksogen		
- pemberian adrenalin		
- Beta 2 Agonis		

Tipe B3 : Kelainan kongenital metabolisme

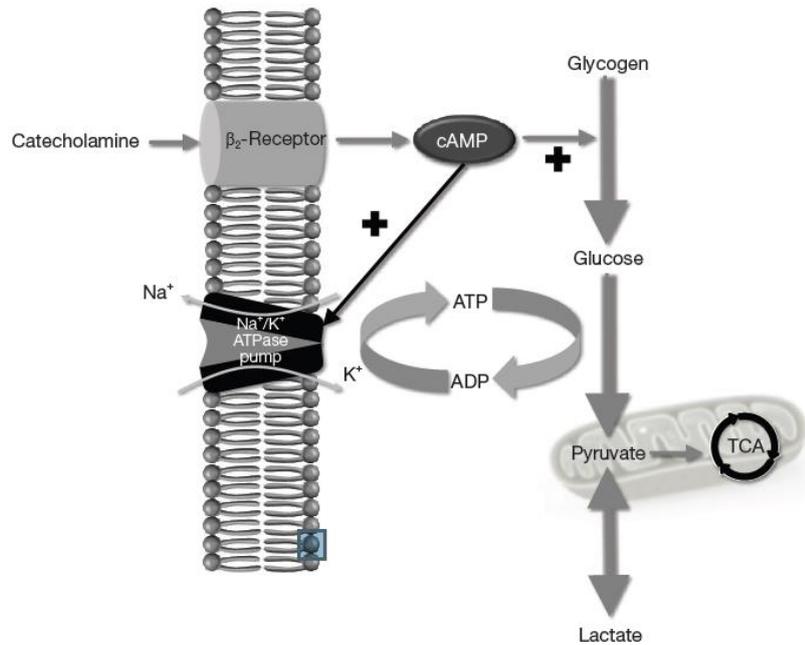
- Defisiensi enzim Pyruvate dehydrogenase	Berbagai kelainan yang mempengaruhi fosforilasi oksidatif atau glukoneogenesis
Pyruvate carboxylase	
Fructose 1-6 diphosphate	
Phosphoenolpyruvate carboxykinase	

2.2.6 Hiperlaktatemia Pada Sepsis dan Syok Sepsis

Peningkatan laktat pada sepsis secara telah dikaitkan dengan metabolisme anaerobik dalam pengaturan makrosirkulasi dan disfungsi mikrosirkulasi. Hipotensi dan hipoperfusi terjadi pada tingkat sistemik karena vasodilatasi, sementara shunting mikrosirkulasi terjadi pada tingkat kapiler karena arteriol hiporesponsif, pengurangan perfusi kapiler dan peradangan venular.²⁰ Hipoksia jaringan akibat dari pengiriman oksigen ke seluruh tubuh gagal memenuhi kebutuhan oksigen. Oleh karena itu, peningkatan konsentrasi laktat darah mengindikasikan adanya metabolisme anaerobik dan hipoksia jaringan. Dengan alasan tersebut pasien dengan kadar laktat darah tinggi harus diterapi dengan meningkatkan pengiriman oksigen. Meskipun oksigen yang dikirim ke jaringan

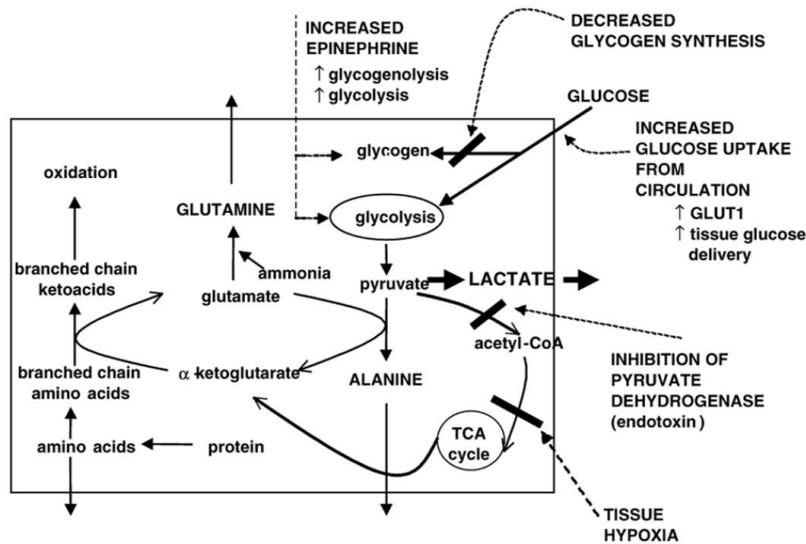
cukup, namun pada keadaan gangguan ekstraksi oksigen ke jaringan, metabolisme anaerobik dapat menghasilkan laktat. Pada keadaan normal, sebagian besar jaringan dapat mengekstraksi 70% dari oksigen yang terdistribusi sebelum terjadinya metabolisme anaerobik. Namun, pada sepsis dan syok sepsis, rasio ekstraksi oksigen kritis ini menurun hingga 50% atau kurang sehingga pembentukan asam laktat meningkat meskipun distribusi oksigen cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen aerobik. Disfungsi mikrosirkulasi yang mengganggu pengiriman oksigen ke jaringan, dan disfungsi mitokondria, yang mengganggu penggunaan oksigen terjadi pada pasien dengan sepsis sehingga, bahkan dalam oksigenasi yang memadai, metabolisme anaerobik tetap terjadi dan piruvat didorong ke arah produksi laktat.¹⁹

Katekolamin endogen dan eksogen sangat terkait dengan produksi asam laktat pada sepsis dan syok sepsis. Glikolisis aerobik distimulasi oleh kadar epinefrin yang tinggi dalam darah. Dengan mengikat reseptor β 2-adrenergik pada membran plasma, epinefrin meningkatkan fluks glikolitik baik secara langsung maupun dengan stimulasi *adenosine triphosphatase sodium/potassium pump* ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$) dimana-mana atau yang dihasilkan dari konsumsi ATP. Dengan demikian, konsumsi ATP menghasilkan ADP melalui stimulasi fosfofruktokinase, sehingga mengaktifkan kembali glikolisis. Fluks glikolitik dapat melebihi kapasitas PDH untuk mengkatalisis konversi piruvat menjadi asetil-CoA. Oleh karena itu, piruvat pasti diubah menjadi laktat oleh LDH.^{19,21,23}



Gambar 3. Fluks glikolisis yang di induksi Katekolamin ¹⁹

Gutierrez dkk. menekankan bahwa etiologi berkepanjangan asidosis laktat pada sepsis seringkali multifaktorial, sehingga menjadikan laktat sebagai penanda kekurangan oksigen yang tidak dapat diandalkan dan resusitasi yang tidak memadai. Menariknya, telah ditunjukkan bahwa pasien sepsis dengan hiperlaktemia setelah 24 jam resusitasi memiliki produksi laktat yang mirip dengan pasien sepsis dengan laktat normal namun pembersihan laktatnya lebih rendah. Temuan ini menimbulkan keraguan tentang keunggulan hiperlaktemia sebagai indikator dari intensitas metabolisme anaerobik pada pasien sepsis dan menyarankan bahwa persistensi hiperlaktemia selama sepsis mungkin lebih mewakili *lactate clearance* yang tidak memadai dibandingkan dengan adanya kelebihan produksi laktat murni.²³



Gambar 4. Mekanisme peningkatan produksi laktat pada sepsis ²⁴

Pada pasien pasien sepsis yang tanda vitalnya stabil, hiperlaktatemia mungkin disebabkan oleh disfungsi *lactate clearance* pada hati, yang terutama disebabkan oleh penghambatan PDH. Gangguan PDH juga berperan berperan dalam hiperlaktatemia pada sepsis, yang mungkin dalam beberapa kasus diperparah oleh gangguan PDH akibat defisiensi tiamin.² *Piruvat dehidrogenase* mengubah piruvat menjadi *acetyl-CoA*, sehingga memungkinkan piruvat untuk masuk ke mitokondria. Aktifitas PDH menurun pada pasien dengan otot septic dan dipulihkan oleh *dichloroacetate*, sehingga menurunkan laktatemia pada pasien dengan sepsis. Penurunan klirens laktat mungkin terjadi pada sepsis, baik secara idiopatik dan sebagai akibat dari penyakit hati yang sudah ada sebelumnya. Namun, pasien dengan penyakit hati kronis saja dapat menyebabkan hiperlaktatemia minimal, dan gagal ginjal menambah gangguan *lactate clearance*.¹⁹