

TESIS

**HUBUNGAN SKOR qSOFA, SKOR SOFA DAN KADAR  
LAKTAT DARAH DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS  
DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO**

*CORRELATION OF qSOFA SCORE, SOFA SCORE AND LACTATE SERUM  
WITH MORTALITY OF SEPSIS PATIENT  
AT RSUP. WAHIDIN SUDIROHUSODO*

**Disusun dan diajukan oleh**

**MUH. ILHAM ISKANDAR**

**C101216111**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2021**

**HUBUNGAN SKOR qSOFA, SKOR SOFA DAN KADAR  
LAKTAT DARAH DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS  
DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO**

*CORRELATION OF qSOFA SCORE, SOFA SCORE AND LACTATE SERUM  
WITH MORTALITY OF SEPSIS PATIENT  
IN WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL*

**TESIS**

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

**Program Studi  
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

**MUH.ILHAM ISKANDAR  
C101216111**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**HUBUNGAN SKOR qSOFA, SKOR SOFA DAN KADAR LAKTAT DARAH  
DENGAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO**

***CORRELATION OF qSOFA, SOFA A SCORE AND LACTATE SERUM WITH  
MORTALITY OF SEPSIS PATIENT IN WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL***

Disusun dan diajukan oleh :

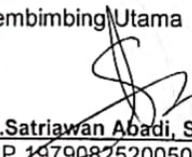
**MUH.ILHAM ISKANDAR**

Nomor Pokok : C101216111

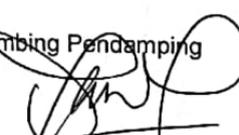
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 23 November 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

  
**dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, K-IC**  
NIP. 197908252005021003

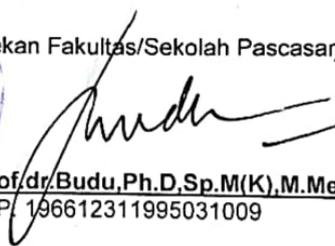
Pembimbing Pendamping

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

Ketua Program Studi

  
**Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP**  
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

  
**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd**  
NIP. 196612311995031009



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Muh. Ilham Iskandar

NIM : C101216111

Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Skor qSOFA, Skor SOFA Dan Kadar Laktat Darah Dengan Mortalitas Pasien Sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusodo” 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, November 2021

Yang menyatakan,



dr. Muh. Ilham Iskandar

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT 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. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama 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 membimbing, mengarahkan saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

5. **Dr. dr. A. 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. Terima kasih karena telah menjadi guru, 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-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam 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 saya hadapi di saat menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD,K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unhas atas bimbingan dan arahnya selama proses pendidikan.

9. **Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD,K-GEH** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **Dr. Satriawan Abadi Sp.PD,K-IC** dan **Dr.Sudirman Katu Sp.PD,K-PTI** selaku pembimbing saya dalam penelitian ini. Terima atas bimbingan dan waktunya yang diberikan kepada saya.
11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr.A.Makbul Aman Sp.PD K-EMD; Dr.dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI; dr. Dimas Bayu Sp.PD, K-HOM.**
13. Para konsulen pembimbing referat dan Laporan Kasus : **Dr.dr.Fardah Akil Sp.PD,K-GEH; dr. Pendrik Tandean Sp.PD, KKV; Dr.dr.Faridin HP, Sp.PD, K-R; Dr. Rahmawati Minhajat,Ph.D, Sp.PD, K-HOM; Dr.dr.Sahyudin Saleh Sp.PD, K-HOM.**
14. 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.
15. **dr. Nasrum Mahmud Sp.PD,K-GH; dr.St.Rabiul Zatalia Sp.PD, K-GH; dr.Ahyar Albar Sp.PD,K-GH; dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P; dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD, KAI; dr. Taha Albar Sp.PD;** yang telah senantiasa

- memberikan diskusi, nasehat selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
16. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Yayuk, Pak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih banyak bantuannya selama ini.
  17. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
  18. Teman-teman angkatan, Angkatan Juli 2016. **dr.Zainal Abidin, dr.Darariani, dr.Rizki Primasari, Dr.Andi Irham, dr. Farah, dr. Siti Rahmah, dr.Irfan Adi Saputra, dr.Laily, dr.Iswahyudi, dr.Rusiawati, dan dr.Arman.**
  19. Kepada teman-teman seperjuangan di BOARD 43. Terima kasih atas kebersamaan dan diskusinya selama persiapan ujian.
  20. **dr.Junaedy, dr. Asyura Abdullah, dr. Andi Hakim, dr.Wisnu, dr.Malik Chandra, dr.Dwi Putri Baso, dr.Ayu Fitriani, dr.Vita, dr.Iswina, dr. Suardy, dr.Jerry, dr.Ulfa, dr. Ahmad Fauzan, dr.Akiko, dr.Akbar, dr.Resha, dr.Restu.** Terima kasih atas segala bentuk kebersamaan dan dukungannya.
  21. Kepada teman-teman di KAISAR FC. Terima kasih atas kebersamaannya di lapangan maupun di luar lapangan.
  22. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas 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 orang tua tercinta **H.A Iskandar Tompo (alm)** yang semasa hidupnya penuh dengan perhatian, ketulusan serta doa kepada saya. Begitupun dengan **Ibunda H.Chaeriyah Akib** atas segala dukungan, ketulusan dan doa yang tak pernah putus untuk saya, sehingga bisa berada pada titik ini. Pun tak lupa terima kasih setinggi-tingginya kepada Ayah mertua **Ir. Salmin Addy Helvian** atas segala dukungannya dan Ibu mertua **drg. Nurhasnah Palinrungi (Alm)** yang semasa hidupnya telah begitu banyak perhatian dan dukungannya kepada saya.

Terima kasih sebesar-besarnya kepada Istri saya **dr.Fhirastika Annisha** yang begitu banyak mengambil peran selama proses pendidikan saya, atas doa dan pengabdianya terhadap keluarga, senantiasa menjadi ibu yang baik kepada anak saya **Aisya Yumna Anandita** dan **Muh. Raya Sahaja**. Tak lupa pula ucapan terima kasih juga kepada saudara-saudara saya, **M.Khidir, Husnah Latifah, Muslimah Mutmainnah, Mursyidah Insana, Ihsan, dan Chaerunnisa**. atas dukungan dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2021

Muh. Ilham Iskandar

## ABSTRAK

**Muh. Ilham Iskandar :** Hubungan Skor qSOFA, Skor SOFA dan Kadar Laktat Darah dengan Mortalitas Pasien Sepsis di RSUP. Wahidin Sudirohusodo  
(dibimbing oleh Satriawan Abadi dan Sudirman Katu)

**Latar belakang:** Saat ini sepsis menjadi masalah kesehatan global yang penting. Insiden dan angka kematian sepsis ditemukan bervariasi secara substansial di seluruh wilayah. Sepsis merupakan sindrom klinik yang diakibatkan oleh reaksi yang berlebihan dari respon imun tubuh yang distimulasi mikroba baik dari dalam maupun luar tubuh. Saat ini ada beberapa skrining untuk pasien yang kemungkinan mengalami sepsis. Beberapa skrining tersebut meliputi skor qSOFA, skor SOFA dan kadar laktat darah.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan skor qSOFA, skor SOFA dan kadar laktat darah terhadap mortalitas pasien di RSUP. Wahidin Sudirohusodo.

**Metode:** Penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo sejak bulan April 2021 - Agustus 2021. Subjek penelitian adalah pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dengan perhitungan skor qSOFA, skor SOFA dan laktat darah pada awal terdiagnosis sepsis. Uji statistik menggunakan SPSS versi 25 dengan uji Kolmogorov Smirnov untuk normalitas data, uji Chi Square test, *multiple logistic regression test* dan perhitungan nilai Odds Ratio, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai  $p < 0.05$ .

**Hasil:** Penelitian ini mencakup 78 subjek pasien yang terdiagnosis sepsis dengan distribusi pria 44 dan wanita 34 orang. Hasil analisa menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara skor qSOFA dengan mortalitas pasien sepsis ( $p < 0.05$ ) dengan nilai OR 6.7 untuk skor qSOFA tinggi, terdapat pula hubungan yang bermakna antara skor SOFA tinggi dengan mortalitas pasien sepsis ( $p < 0.05$ ) dengan nilai OR 5.5 untuk skor SOFA tinggi dan tidak ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara kadar laktat darah dengan mortalitas pasien sepsis ( $p > 0.05$ ) di RSUP. Wahidin Sudirohusodo. Selain itu, uji regresi logistik menunjukkan bahwa skor qSOFA memiliki hubungan yang paling bermakna dengan mortalitas pasien sepsis di RSUP. Wahidin Sudirohusodo.

**Kesimpulan :** Nilai skor qSOFA tinggi dan skor SOFA tinggi pada pasien sepsis di RSUP. Wahidin Sudirohusodo mempunyai hubungan yang signifikan dan resiko yang lebih tinggi terhadap mortalitas di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

**Kata kunci :** Sepsis; skor qSOFA; skor SOFA; Laktat darah

## ABSTRACT

Muh. Ilham Iskandar: **Correlation of qSOFA score, SOFA score and Lactate Serum with Mortality of Sepsis Patients at RSUP. Wahidin Sudirohusodo** (Supervised by Satriawan Abadi and Sudirman Katu)

**Background:** *Currently, sepsis is an important global health problem. The incidence and mortality of sepsis were found to vary substantially across regions. Sepsis is a clinical symptom caused by excessive production of the body's immune response which is stimulated by microbes from outside the body. There are currently several screenings for patients who may have sepsis. Some of the screenings include qSOFA scores, SOFA scores and lactate serum. This study aims to determine the correlation between qSOFA scores, SOFA scores and lactate serum on patient sepsis mortality in RSUP. Wahidin Sudirohusodo.*

**Methods:** *An analytical observational study with a cross-sectional approach at Wahidin Sudirohusodo Hospital from April 2021 - August 2021. The research subjects were septic patients who met the inclusion criteria by calculating the qSOFA score, SOFA score and lactate serum at the time of diagnosis of sepsis. Statistical test using SPSS ver.25 with Kolmogorov Smirnov test for normality, Chi Square test, multiple logistic regression test and calculation of Odds Ratio value, where the statistical test results are significant if the p value <0.05.*

**Results:** *This study included 78 patients diagnosed with sepsis with a distribution of 44 men and 34 women. The results of the analysis showed that was a significant relationship between the qSOFA score and mortality in sepsis patients ( $p < 0.05$ ) with an OR value of 6.7 for a high qSOFA score, there was also a significant relationship between SOFA scores and mortality in sepsis patients ( $p < 0.05$ ) with The OR value was 5.5 for a high SOFA score and there was no significant relationship between lactate serum and mortality in sepsis patients ( $p > 0.05$ ) at the RSUP. Wahidin Sudirohusodo. In addition, the logistic regression test showed that the qSOFA score had the most significant relationship with the mortality of sepsis patients at the RSUP. Wahidin Sudirohusodo.*

**Conclusion:** *High qSOFA score and SOFA in sepsis patients have a significant correlation dan greater risk of mortality at the RSUP. Wahidin Sudirohusodo.*

**Keywords:** *Sepsis; qSOFA score; SOFA scores; serum lactat*

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	x
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH .....	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN .....	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
2.1 SEPSIS.....	6
2.1.1. Definisi Sepsis .....	6
2.1.6. Kriteria Sepsis.....	21
2.2 Laktat Serum.....	26
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b> .....	31
3. 1. KERANGKA TEORI.....	31
3. 2. KERANGKA KONSEP .....	32
3. 3. VARIABEL PENELITIAN.....	32
3. 4. HIPOTESIS PENELITIAN.....	33
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b> .....	<b>34</b>
4.1. RANCANGAN PENELITIAN .....	34

4.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN .....	34
4.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN .....	34
4. 5. METODE PENGUMPULAN SAMPEL.....	35
4. 6. IZIN DAN ETIKA PENELITIAN .....	35
4.7. DEFINISI OPERASIONAL PENELITIAN DAN KRITERIA OBJEKTIF.....	36
4. 8. METODE ANALISIS DATA .....	38
4. 9. ALUR PENELITIAN .....	38
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>39</b>
5.1. Karakteristik Umum Responden .....	39
5.2. Distribusi Frekuensi Pada Variabel Penelitian .....	40
5.3. Analisis Bivariat Hubungan Umur dengan Mortalitas .....	41
5.4. Analisis Bivariat Hubungan Komorbid dengan Mortalitas .....	42
5.5. Analisis Bivariat Hubungan skor qSOFA dengan Mortalitas .....	43
5.6. Analisis Bivariat Hubungan skor SOFA dengan mortalitas.....	44
5.7. Analisis Bivariat Hubungan Kadar Laktat Darah dengan mortalitas. ....	45
5.8. Analisis Multivariat Hubungan skor qSOFA, skor SOFA dan Laktat darah dengan mortalitas. ....	46
<b>BAB VI PEMBAHASAN PENELITIAN .....</b>	<b>47</b>
6.1. Analisis Hubungan skor qSOFA dengan Mortalitas Pasien Sepsis.....	47
6.2. Analisis Hubungan skor SOFA dengan Mortalitas Pasien Sepsis.....	48
6.3. Analisis Hubungan Kadar Laktat Darah dengan Mortalitas Pasien Sepsis .....	50
<b>BAB VII PENUTUP .....</b>	<b>53</b>
7.1. Ringkasan .....	53
7.2. Kesimpulan.....	53
7.3 Keterbatasan Penelitian .....	53
7.4. Saran .....	55
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>56</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Sepsis Berdasar Surviving Sepsis Campaign 2012.....	20
Tabel 2. Skor SOFA .....	22
Tabel 3. Karakteristik Umum Responden .....	39
Tabel 4. Distribusi Frekuensi pada Variabel Penelitian .....	40
Tabel 5. Hubungan Umur dengan Mortalitas .....	41
Tabel 6. Hubungan Komorbid dengan Mortalitas .....	42
Tabel 7. Hubungan skor qSOFA dengan mortalitas.....	43
Tabel 8. Hubungan skor SOFA dengan mortalitas.....	44
Tabel 9. Hubungan kadar laktat darah dengan mortalitas .....	45
Tabel 10. Analisis multivariat skor qSOFA, skor SOFA dan kadar laktat darah dengan mortalitas .....	46

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Efek endotoksin pada pelepasan mediator inflamasi.....	13
Gambar 2. Efek eksotoksin pada pelepasan mediator inflamasi .....	14
Gambar 3. Rantai Koagulasi respon inflamasi,trombosis, dan fibrinolisis infeksi. ....	17
Gambar 4. Bagan kriteria klinis dalam mengidentifikasi pasien sepsis dan syok septik ..	23
Gambar 5. Kerangka Teori .....	31
Gambar 6. Kerangka Konsep.....	32
Gambar 7. Bagan alur penelitian .....	38

## DAFTAR SINGKATAN

ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
NADH	: <i>Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pendidikan</i>
SIRS	: <i>Sindrom Respon Inflamasi Sistemik</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
C-RP	: <i>C- reactive Protein</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
IC	: <i>Immunocompromaise</i>
NK's	: <i>Natular Killer Cell's</i>
PRR's	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
PAMP's	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
DAMP's	: <i>Damaged Associated Molecular Patterns</i>
TLR's	: <i>Toll Like Receptors</i>
NLR's	: <i>Nod Like Receptors</i>
RLR's	: <i>Rig Like Receptors</i>
CLR's	: <i>C-type Lectin Receceptors</i>
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon Gamma</i>
CD 8+	: <i>Cluster of Differentiation 8</i>
LBP	: <i>Lipopolisakarida Binding Protein</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic Acid</i>
MDP	: <i>Muramil Dipeptides</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-alfa</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
VCAM	: <i>Vascular Cell adhesion molecule 1</i>
CXCL 1	: <i>The chemokine CXC Ligand 1</i>
SAP	: <i>Serum Amyloid Protein</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
TFPI	: <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
PAI 1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor 1</i>
IAP	: <i>Inhibitors of Apoptosis Protein</i>
EPCR	: <i>Endothelial Protein C Receptors</i>
AT	: <i>Anti Trombin</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
FDP	: <i>Fibrin Degradation Product</i>
MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
VE	: <i>Vascular Endothelial</i>
PaO <sub>2</sub>	: <i>Partial Pressure of Oxygen</i>
FiO <sub>2</sub>	: <i>The Fraction of Inspired Oxygen</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>

SOFA : *Sequential Organ Failure Assesment*  
qSOFA : *Quick Sepsis related Organ Failure Assesment*  
PIRO : *Predisposing factor, the Infection, Respon host, Organ  
disfunction*

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN**

Saat ini sepsis menjadi masalah kesehatan global yang penting. Kondisi ini menjadi salah satu alasan tersering bagi pasien untuk masuk ke *Intensive Care Unit* (ICU) di seluruh dunia. Insiden dan angka kematian sepsis ditemukan bervariasi secara substansial di seluruh wilayah, namun beban insiden dan mortalitas tertinggi ditemukan pada wilayah sub-Sahara Afrika, Oseania, Asia Selatan, Asia Timur, dan Asia Tenggara. Pada tahun 2017, diperkirakan 48,9 juta kasus insiden sepsis tercatat di seluruh dunia dan 11 juta kematian terkait sepsis dilaporkan mewakili 19,7% dari semua kematian global.<sup>1</sup>

Estimasi angka kejadian sepsis dan sepsis berat pada dekade akhir mencapai 437 dan 270 per 100.000 orang per tahun. Sedangkan angka kematian di rumah sakit adalah 17% untuk sepsis dan 26% untuk sepsis berat selama periode ini. Sepsis diperkirakan melibatkan 31,5 juta kasus setiap tahun di seluruh dunia. Dari kasus ini, 19,4 juta ditandai dengan sepsis parah, dengan potensi angka kematian 5,3 juta kematian setiap tahun.<sup>2</sup> Estimasi ini diperoleh dari data yang dikumpulkan untuk negara-negara berpenghasilan tinggi. Namun, mortalitas tertinggi terjadi di negara berpenghasilan rendah, dan diikuti oleh negara berpenghasilan rendah menengah.<sup>1,3</sup>

Beban ekonomi nasional untuk penyakit sepsis di Indonesia pada 100.000 pasien diperkirakan mencapai USD 130 juta. Dari 41,7% pasien yang selamat dan 58,3% yang meninggal akibat sepsis, rata-rata biaya rumah sakit yang dikeluarkan per-pasien sepsis yang masih hidup dan meninggal masing-masing adalah USD

1.011 dan USD 1.406. Pasien sepsis dengan infeksi multifokal dan infeksi saluran pernafasan bawah diperkirakan sebagai dua dengan beban ekonomi tertinggi.<sup>4</sup>

Sepsis merupakan sindrom klinik yang diakibatkan oleh reaksi yang berlebihan dari respon imun tubuh yang distimulasi mikroba / bakteri baik dari dalam maupun luar tubuh. Berdasarkan “*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) 2016*”, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh terhadap infeksi. Sepsis setidaknya memiliki infeksi fokal yang menjadi dasar masuknya patogen ke sirkulasi sistemik.<sup>5</sup> Infeksi fokal adalah sumber mikroorganisme potensial yang dapat menyebar ke jaringan dalam dan menyebar ke aliran darah. Dampak lebih lanjut dari penyebaran mikroorganisme dan toksinnya dalam aliran darah adalah aktivasi mediator inflamasi dan memburuknya disfungsi organ akibat sepsis.<sup>4-5</sup>

Setiap infeksi fokal yang menyebabkan sepsis memiliki komplikasi yang berbeda-beda dengan biaya yang beragam. Hal inilah yang menjadi salah satu alasan sepsis menjadi beban ekonomi nasional di Indonesia.<sup>5</sup> Namun di Indonesia sendiri belum di dapatkan data yang akurat tentang sepsis. Pada sebuah studi di unit luka bakar RS. Dr. Ciptomangunkusumo tercatat 38,9% pasien terdiagnosis sepsis dengan tingkat mortalitas sebesar 76,9%.<sup>6</sup> Sedangkan di RS Kariadi Semarang sepanjang tahun 2014 tercatat 41,6% pasien terdiagnosis sepsis dan dirawat di ICU.<sup>7</sup>

Sementara itu, berdasarkan hasil penelitian terdahulu tercatat karakteristik pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusodo yaitu ditemukan 69,8% pasien sepsis

terbanyak adalah berjenis kelamin laki-laki dengan umur diatas 40 tahun. Dengan kejadian Infeksi lebih banyak disebabkan oleh bakteri gram negatif sebesar 90,48%. Urutan kuman terbanyak adalah *Alkaligenes faecalis* (30,16%), *Escherichia coli* (12,70%), *Acinetobacter calcoaceticus* (12,70%) dan *Staphylococcus aureus* (7,94%).<sup>8</sup>

Saat ini skrining untuk pasien yang kemungkinan mengalami sepsis juga sudah sering digunakan. Penilaian dapat dilakukan dengan skor SOFA yang memiliki validitas prediktif yang tinggi. Selain skor SOFA, yang terbaru juga dapat dilakukan adalah pengukuran qSOFA (*quick* SOFA) atau pengukuran cepat SOFA. Pengukuran qSOFA tidak memerlukan uji laboratorium dan dapat dinilai dengan cepat dan berulang kali, sehingga mudah diaplikasikan. Kriteria qSOFA dapat digunakan untuk mendorong dokter menyelidiki kejadian disfungsi organ, untuk memulai meningkatkan terapi atau untuk mempertimbangkan merujuk pasien ke perawatan intensif agar dapat meningkatkan frekuensi pemantauan.<sup>5</sup>

Selain skrining, ada beberapa biomarker yang juga dapat digunakan sebagai penanda disfungsi organ pada sepsis, salah satunya adalah laktat serum. Laktat diproduksi oleh seluruh jaringan tubuh dari hasil metabolisme piruvate dan *Nicotinamide adenine dinucleotide* (NADH), dengan produksi normal 20 mmol/kg/ hari. Produksi laktat secara berlebihan dianggap disebabkan oleh metabolisme anaerobik atau gangguan metabolisme hati. Beberapa penelitian membuktikan laktat memiliki berbagai hubungan dengan sepsis, terutama dalam hal resusitasi dan dalam penilaian keparahan penyakit.<sup>9</sup> Peningkatan kadar laktat tidak secara bermakna meningkatkan validitas prediksi pada pasien yang dicurigai sepsis,

namun peningkatan tersebut dapat membantu mengidentifikasi pasien dengan resiko menengah untuk sepsis.<sup>5</sup>

Oleh karena itu, penelitian ini menjadi penting agar dapat mengidentifikasi dan mengetahui apakah faktor-faktor yang telah disebut diatas seperti skor qSOFA, skor SOFA sebagai skrining maupun kadar laktat sebagai biomarker berhubungan dengan angka kematian yang terjadi pada pasien-pasien sepsis.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

"Apakah skor qSOFA, skor SOFA dan kadar laktat darah berhubungan dengan tingkat mortalitas pada pasien sepsis yang dirawat di RSUP Wahidin Sudirohusodo?"

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan skor qSOFA, skor SOFA dan kadar laktat dengan mortalitas pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis hubungan antara skor qSOFA dengan mortalitas pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusodo.
2. Menganalisis hubungan antara skor SOFA dengan mortalitas pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusodo.
3. Menganalisis hubungan antara kadar laktat dengan mortalitas pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

4. Menganalisis interaksi skor qSOFA, skor SOFA dan laktat darah dengan mortalitas pasien sepsis di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

#### **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

1. Memberikan informasi tentang hubungan antara skor qSOFA, skor SOFA dan kadar konsentrasi laktat darah dengan mortalitas pasien sepsis di RSUP. Wahidin Sudirohusodo.
2. Memberikan kewaspadaan dini terhadap timbulnya disfungsi terhadap pasien sepsis dengan skrining qSOFA skor maupun SOFA skor.
3. Dapat meningkatkan validitas prediksi kematian pada pasien yang dicurigai sepsis.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 SEPSIS

##### 2.1.1. Definisi Sepsis

Sepsis merupakan sindrom yang menyebabkan terjadinya kelainan fisiologis, patologis dan biokimia yang disebabkan oleh infeksi. Sepsis kini menjadi salah satu masalah kesehatan yang utama akibat insidennya yang semakin meningkat. Sebuah konferensi konsensus pada tahun 1992 mengembangkan definisi awal dari sepsis yaitu bahwa sepsis merupakan hasil dari sindrom inflamasi sistemik (SIRS) dari host terhadap infeksi. Definisi awal ini menjelaskan tentang gejala yang memenuhi minimal 2 dari kriteria : suhu badan  $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36^{\circ}\text{C}$ , *heart rate*  $> 90$  kali/menit, Pernapasan takipnea  $> 20$  kali/ menit dengan jumlah sel darah putih  $> 12.000$  sel/ $\text{mm}^3$ ,  $< 4.000$  sel/ $\text{mm}^3$  atau bentuk immatur  $> 10\%$ .<sup>10</sup>

Kemudian pada tahun 2001, sekelompok gugus tugas mengetahui keterbatasan dengan definisi sepsis tersebut dan kemudian memperluas daftar kriteria diagnostik dengan memasukkan pertanda biomolekuler yaitu *procalcitonin* (PCT) dan *C-reactive protein* (CRP) sebagai langkah awal diagnosis sepsis, namun tidak banyak perubahan karena keterbatasan bukti ilmiah. Akibatnya, definisi sepsis, syok septik, dan disfungsi organ sebagian besar tetap tidak berubah selama lebih dari 2 dekade.<sup>5</sup>

Disebabkan karena kebutuhan untuk memeriksa kembali definisi sepsis saat ini mengakibatkan proses pengembangan definisi baru untuk sepsis terus berlanjut.

*European Society of Intensive Care Medicine dan Society of Critical Care Medicine*

kemudian mengadakan *International Sepsis Consensus Conference* yang ke 3 pada tahun 2016 yang kemudian mendefinisikan Sepsis sebagai suatu keadaan disfungsi organ yang bersifat mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh host terhadap infeksi.<sup>5</sup> Dalam praktek klinis, disfungsi organ ditandai dengan peningkatan 2 atau lebih skor *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA), yang dikaitkan dengan angka kematian yang terjadi di rumah sakit > 10%.<sup>5</sup>

### **2.1.2. Etiologi Sepsis**

Pada awal penyakit, etiologi sepsis sulit dibedakan secara klinis. Saat ini pemeriksaan mikrobiologi yaitu kultur darah masih menjadi *gold standar* untuk mengetahui etiologi sepsis. Namun pemeriksaan ini dapat menghasilkan negatif palsu akibat penggunaan antibiotik sebelumnya. Beberapa penelitian berbasis populasi telah meluncurkan data epidemiologi dan etiologi tentang pasien sepsis. Pada sebuah studi epidemiologi besar di Eropa menyebutkan bahwa mikroorganisme penyebab yang paling umum adalah bakteri.<sup>11</sup>

Bakteri gram negatif dianggap adalah penyebab yang paling umum dengan presentase 60 - 70% kasus, yang menghasilkan berbagai produk dapat menstimulasi sel imun. Sel tersebut akan terpacu melepaskan mediator inflamasi. *Staphylococci*, *Pneumococci*, *Streptococci* dan bakteri gram positif jarang menyebabkan sepsis, angka kejadiannya 20 - 40% dari keseluruhan kasus. Selain itu jamur oportunistik, virus (Dengue dan Herpes) atau protozoa (*Falciparum malariae*) dilaporkan juga dapat menyebabkan sepsis walaupun jarang.<sup>12</sup>

Bakteri dominan penyebab sepsis adalah *Staphylococcus aureus*, (Gram-positif) spesies *Pseudomonas* (spp.) dan *Escherichia coli* (Gram-negatif). Sedangkan patogen jamur utama yang menjadi penyebab pada sepsis adalah *Candida albicans*, yang juga dikaitkan dengan angka kematian yang relatif tinggi. Sedangkan patogen virus yang paling sering adalah serotipe influenza dan virus dengue di daerah tropis, kedua patogen virus tersebut dapat menyebabkan epidemi musiman.<sup>11,13</sup>

Produk yang berperan penting terhadap sepsis adalah lipopolisakarida (LPS). Lipopolisakarida atau endotoksin glikoprotein kompleks merupakan komponen utama membran terluar dari bakteri gram negatif. Lipopolisakarida merangsang peradangan jaringan, demam dan syok pada penderita yang terinfeksi. Struktur lipid A dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi dalam tubuh penderita.<sup>12</sup>

Lipopolisakarida endotoksin dapat langsung mengaktifkan sistem imun seluler dan humoral yang dapat menimbulkan perkembangan gejala septikemia. Lipopolisakarida sendiri tidak mempunyai sifat toksis tetapi merangsang pengeluaran mediator inflamasi yang bertanggung jawab terhadap sepsis. Makrofag mengeluarkan polipeptida, yang disebut faktor nekrosis tumor (TNF) dan interleukin 1 (IL-1), IL-6, dan IL-8 yang merupakan mediator kunci dan sering meningkat sangat tinggi pada penderita *immunocompromise* (IC) yang mengalami sepsis.<sup>12</sup>

### **2.1.3. Prevalensi Sepsis**

Tingkat kejadian sepsis bervariasi di berbagai wilayah, diperkirakan dari 13,6% - 39,3%. Tetapi secara keseluruhan tingkat kematian di ICU adalah 25,8% dan tingkat kematian di rumah sakit mencapai 35,3%.<sup>13</sup> Perbedaan pola infeksi sepsis secara global terus diamati. Bakteri gram positif lebih sedikit menyebabkan sepsis di Asia dibandingkan pada bagian lain di dunia. Sebaliknya, bakteri gram positif lebih banyak ditemukan menjadi penyebab sepsis di Amerika Utara dan Eropa.<sup>11</sup>

Selain itu, prevalensi sepsis yang diakibatkan oleh virus kejadiannya sangat rendah yaitu < 5%. Namun diagnosis untuk sepsis yang diakibatkan oleh virus menjadi tantangan tersendiri, karena tingkat mortalitas pasien sepsis yang disebabkan oleh virus umumnya tinggi yaitu mencapai 30%, maka kejadian sepsis yang diakibatkan oleh virus ini juga harus diperhatikan. Sebuah penelitian di Asia Tenggara menunjukkan bahwa patogen virus dapat dideteksi pada 15% orang dewasa dengan menggunakan serangkaian tes diagnostik.<sup>11</sup>

### **2.1.4. Patogenesis dan Patofisiologi**

Sebagian besar penderita sepsis menunjukkan fokus infeksi jaringan sebagai sumber bakterimia. Inflamasi sebagai tanggapan imunitas tubuh terhadap berbagai macam stimulasi imunogen dari luar. Inflamasi sesungguhnya merupakan upaya tubuh untuk menghilangkan dan eradikasi organisme penyebab. Berbagai jenis sel akan teraktivasi dan memproduksi berbagai jenis mediator inflamasi termasuk berbagai sitokin. Mediator inflamasi sangat kompleks karena melibatkan banyak sel dan mediator yang dapat mempengaruhi satu sama lain. Sitokin sebagai

mediator inflamasi tidak berdiri sendiri dalam sepsis. Banyak faktor lain non sitokin yang sangat berperan dalam menentukan perjalanan suatu penyakit. Respon tubuh terhadap suatu patogen melibatkan bermacam-macam komponen sistem imun dan berbagai macam sitokin baik yang bersifat proinflamasi dan antiinflamasi.<sup>12</sup>

### ***Respon Penjamu / Host***

Sepsis timbul akibat respon *host* terhadap infeksi, yang diarahkan untuk mengeliminasi patogen. Patogen memiliki mekanisme atau faktor virulensi yang bervariasi sehingga memungkinkan patogen untuk bertahan dalam tubuh *host* dan menyebabkan penyakit. Selain itu, pada *host* sendiri terdapat dua mekanisme pertahanan tubuh terhadap patogen yaitu sistem imun yang dapat dibagi menjadi sistem imun alamiah atau nonspesifik (*natural/innate/native*) dan sistem imun didapat atau spesifik (*adaptive/acquired*), di mana setiap sistem imun tersebut memiliki fungsi dan peran yang berbeda-beda dalam pertahanannya sebagai *host* dari agen-agen yang infeksius.<sup>12,14</sup>

Ketika mikroorganisme masuk ke dalam tubuh, mereka kemudian akan terlihat oleh sistem imun bawaan (*Innate Immunity*). Langkah awal ini merupakan inisiasi respons *host* terhadap patogen. Sistem imunitas bawaan merupakan mekanisme seluler dan humoral yang tidak memerlukan paparan mikroorganisme sebelumnya dan akan menimbulkan peradangan. Sistem imun bawaan utamanya dibentuk oleh leukosit, yaitu sel monosit / makrofag, neutrofil, eosinofil, basofil, dan *cell natural killers* (NKs).<sup>15-16</sup>

Aktivasi imunitas bawaan dilakukan melalui reseptor pengenalan pola (*Pattern Recognition Receptors / PRRs*). Aktivasi leukosit oleh PRRs akan terjadi

setelah pengikatan berbagai macam molekul yang berasal dari mikroorganisme yang menginfeksi, yang dikenali melalui pola molekuler terkait patogen (*Pathogen-associated molecular pattern/PAMPs*), atau dari sel nekrotik, pada pola molekuler terkait kerusakan (*Damage associated molecular patterns/DAMPs*). Pengenalan PAMPs atau DAMPs akan menyebabkan kaskade teraktivasi atau terjadi fosforilasi yang memicu inflamasi.<sup>16</sup>

Sampai saat ini, empat jenis PRRs telah diidentifikasi, yaitu *Toll-like receptors* (TLRs), *Nod-like receptors* (NLRs), *RIG-like receptors* (RLRs), dan reseptor lektin tipe C (CLRs). Namun, PRRs yang paling banyak dipelajari adalah TLR, terutama TLR4. *Toll-like receptors* (TLRs) diidentifikasi sebagai reseptor untuk lipopolisakarida (LPS), yang merupakan senyawa dari dinding bakteri gram negatif dan dipelajari secara mendalam untuk menyelidiki respon dari host.<sup>16</sup>

Respon imun didapat melibatkan sejumlah besar sel efektor dan molekul antibodi yang berfungsi untuk eliminasi patogen, dan sel memori yang melindungi pejamu dari infeksi berulang. Respon imun didapat melawan bakteri intrasel melibatkan sel limfosit T dan aktivasi sel fagosit (*cell-mediated immunity*). Sel T melawan infeksi melalui 2 cara, yaitu pertama sel T helper (CD4+) mengaktivasi sel fagosit melalui aksi ligan CD40 dan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), menyebabkan matinya bakteri yang bertahan dan memperbanyak diri dalam sel fagosit, dan kedua sel T sitotoksik (CD8+) menghancurkan sel terinfeksi termasuk mengeliminasi bakteri di dalamnya. Terhadap bakteri ekstrasel respon imun melibatkan antibodi terhadap antigen dinding sel dan toksin bakteri. Antibodi berperan melalui

mekanisme netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen melalui jalur klasik

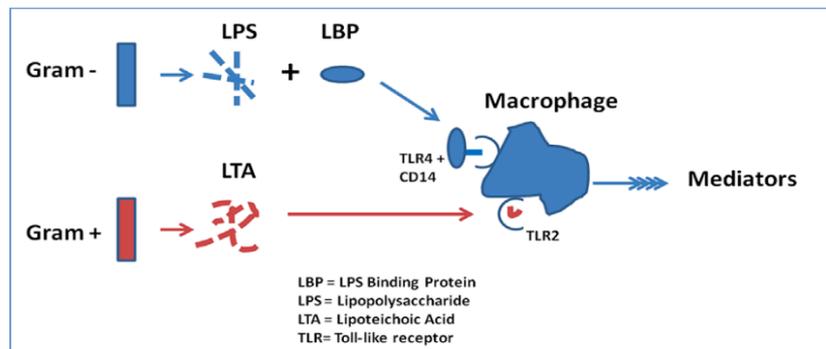
14,17

### ***Respon Inflamasi***

Terdapat tiga fase respon inflamasi dalam sepsis: 1) pelepasan toksin bakteri; 2) pelepasan mediator (sitokin) sebagai respon terhadap infeksi; dan 3) efek dari mediator spesifik yang berlebihan. Pada fase 1, bakteri gram negatif dan positif mampu menyebabkan sepsis melalui endotoksin dan eksotoksin. Bakteri gram negatif memiliki LPS sebagai endotoksin. Lipopolisakarida-binding protein (LBP) yang bersirkulasi di darah dan cairan ekstrasel, mengikat lipid A (bagian yang bersifat bioaktif pada LPS) dan membawa LPS ke *cluster of differentiation 14* (CD14) pada monosit, makrofag, dan neutrofil. Interaksi antara kompleks LBP-LPS dan reseptor CD14, memungkinkan LPS berikatan dengan TLR4, sehingga menimbulkan sinyal untuk dihantarkan ke inti sel, untuk selanjutnya merangsang produksi dan pelepasan mediator inflamasi. Bakteri gram positif memiliki *Lipoteichoic Acid* (LTA) dan *Muramyl Dipeptides* (MDP) sebagai endotoksin dan superantigen sebagai eksotoksin.<sup>17</sup>

Superantigen adalah keluarga protein eksotoksin dengan struktur dan rantai tertentu yang mampu mencetuskan aktivasi sel T berlebihan. Superantigen sebagai protein utuh akan terikat secara langsung ke molekul Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas II dari antigen *presenting cell* (APC) dan ke regio V $\beta$  reseptor sel T, tanpa melalui proses fragmentasi menjadi peptida di dalam APC. Jika LPS membutuhkan LBP untuk berikatan dengan TLR4, sebaliknya LTA dapat

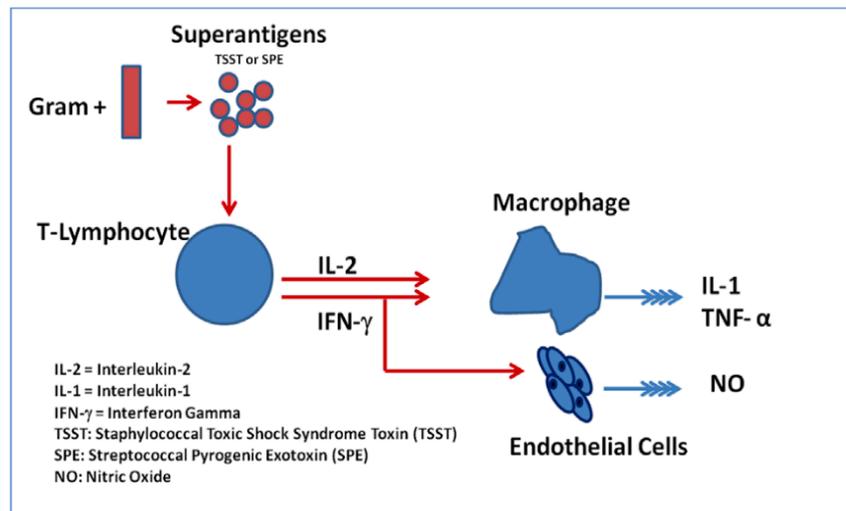
langsung berikatan dengan TLR2 Seperti yang terlihat pada Gambar 1. dibawah ini.<sup>17</sup>



Gambar 1. Efek endotoksin pada pelepasan mediator inflamasi<sup>18</sup>

Selanjutnya pada fase 2, interaksi antara PRR dan PAMPs menyebabkan aktivasi nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), suatu faktor transkripsi yang memicu sintesis dan pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, dan CXCL-8 (IL-8). Sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-1 mengaktifkan endotel dan menyebabkan endotel meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti selektin-E, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) sebagai ligan untuk integrin dari leukosit. Selain itu, TNF- $\alpha$  dan IL-1 meningkatkan sekresi kemokin seperti CXCL1 yang akan terikat pada reseptornya di neutrofil, dan CCL2 di monosit, sehingga meningkatkan afinitas integrin leukosit terhadap ligannya, dan meningkatkan migrasi leukosit. Sitokin TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 juga menginduksi hati untuk mengekspresikan protein fase akut seperti CRP, *serum amyloid P* (SAP), dan fibrinogen. Superantigen mengaktifkan limfosit T dan merangsang produksi IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Interleukin-2 adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit T *naive* menjadi limfosit T efektor. Interferon-

y berperan penting dalam imunitas yang dimediasi sel terhadap mikroba intrasel, mengaktivasi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan meningkatkan migrasi leukosit. Selain itu, IL-2 dan IFN- $\gamma$  memicu makrofag untuk melepaskan TNF- $\alpha$  dan IL-1.<sup>17</sup>



Gambar 2. Efek eksotoksin pada pelepasan mediator inflamasi<sup>18</sup>

Pada fase 3, sitokin proinflamasi mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi reseptor adhesi dan menyebabkan kerusakan sel endotel dengan menginduksi adhesi neutrofil, monosit, makrofag, dan trombosit ke sel endotel. Sel-sel efektor ini melepaskan mediator seperti protease, oksidan, prostaglandin, dan leukotrien, yang akan merusak endotel sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, dan gangguan keseimbangan prokoagulan-antikoagulan. Peningkatan aktivitas iNOS meningkatkan sintesis berlebihan Nitrikoksida (NO), yaitu suatu vasodilator poten dan merupakan mediator kunci pada syok septik.<sup>17</sup>

### ***Abnormalitas Koagulasi***

Pada keadaan sepsis keadaan antikoagulasi normal dalam sistem pembuluh darah menjadi terganggu. Sepsis akan menyebabkan keadaan hiperkoagulabilitas yang ditandai oleh pembentukan trombus mikrovaskular, deposisi fibrin, pembentukan *Neutrophil Extracellular Trap* (NET), dan kerusakan endotel. Keadaan tersebut terjadi melalui beberapa mekanisme yang saling terkait, dengan melibatkan pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-6, IL-12, dan TNF- $\alpha$ ), yaitu induksi ekspresi faktor jaringan (tissue factor - TF), penurunan kadar antitrombin, penghambatan faktor anti-koagulan, dan gangguan fibrinolisis. Sitokin pro-inflamasi menginduksi ekspresi berlebihan TF pada permukaan sel endotel dan monosit, menyebabkan interaksi TF dengan faktor VIIa, sehingga mengaktifasi koagulasi jalur ekstrinsik, pembentukan trombin, dan fibrin. Fibrin yang terbentuk, bersama dengan trombosit akan membentuk trombus mikrovaskular. Selain itu, permukaan bakteri Gram negatif dan positif dapat berinteraksi dengan faktor kontak dan mengaktifasi koagulasi jalur intrinsik melalui faktor XII.<sup>17</sup>

Secara normal, sebagai respon terhadap koagulasi yang terbentuk, faktor antikoagulan seperti protein C, protein S, antitrombin III (AT III), dan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) akan mengurangi koagulasi, meningkatkan fibrinolisis dan membersihkan mikrotrombus. Trombin dengan adanya kofaktor trombomodulin yang dikeluarkan oleh sel endotel, meningkatkan aktivasi protein C menjadi protein C aktif. Protein C aktif, dengan adanya kofaktor protein S, akan memecah F.Va dan F.VIIIa menjadi bentuk yang tidak aktif, dan menurunkan sintesis plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), yaitu

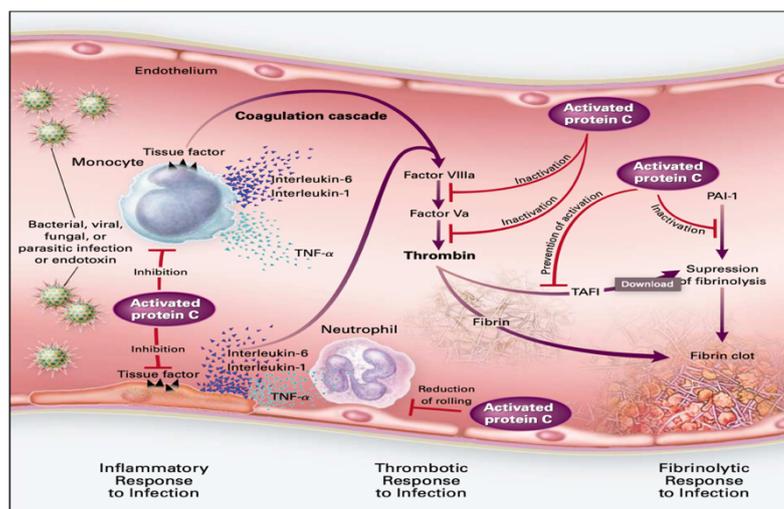
suatu inhibitor yang bekerja terhadap aktivator plasminogen. Protein C aktif juga menurunkan apoptosis, adhesi leukosit, dan produksi sitokin. Peran protein C aktif menurunkan apoptosis sel endotel melalui penekanan dua gen pro-apoptosis, yaitu calreticulin dan TRMP-2, suatu protein retikulum endoplasma, sebaliknya meningkatkan gen anti apoptosis seperti A1 Bcl-2 homologue, Gu helicase, dan *inhibitor of apoptosis protein (IAP)*.<sup>17</sup>

Antitrombin III menghambat aktivitas trombin, selain itu juga menghambat F.XIIa, F.XIa, F.Xa, F.IXa, F.VIIa, plasmin, dan kalikrein. Koagulasi yang diinduksi TF dapat dihambat oleh TFPI, melalui pembentukan kompleks TFPI dengan F.Xa pada awalnya, dan selanjutnya mengikat kompleks F.VIIa-TF sehingga terbentuk kompleks kuartener. Sekali hal ini terjadi, maka F.Xa hanya akan terbentuk melalui kompleks F.IXa-F.VIIIa.<sup>17</sup>

Sepsis akan menurunkan protein C, protein S, AT III, dan TFPI, sebaliknya akan meningkatkan sintesis dan aktivitas PAI-1 dan menurunkan aktivitas plasmin. Plasminogen activator inhibitor-1 merupakan protein fase akut positif yang disintesis oleh hepar sebagai respon terhadap infeksi/inflamasi. Lipopolisakarida dan TNF- $\alpha$  menurunkan sintesis trombomodulin dan reseptor protein C endotel (endothelial protein C receptor - EPCR) sehingga menurunkan aktivasi protein C, yang pada akhirnya menurunkan fibrinolisis. Kadar AT III sangat menurun karena beberapa faktor, yaitu sintesis hepar berkurang terhadap protein fase akut negatif ini, konsumsi karena pembentukan kompleks trombin-AT III, dan degradasi oleh etalase dari neutrofil yang teraktivasi.<sup>17</sup>

Aktivasi koagulasi pada sepsis dapat terjadi dari derajat ringan sampai berat, yaitu terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Transisi dari keadaan hiperkoagulabilitas menjadi DIC ditandai dengan fibrinolisis yang disertai peningkatan fibrin degradation products (FDP) di sirkulasi, trombositopenia, dan sangat berkurangnya faktor-faktor pembekuan akibat konsumsi berlebihan yang tidak dapat diimbangi oleh kecepatan produksinya.<sup>17</sup>

Aktivasi komplemen dan rantai koagulasi yang terlihat pada gambar 3 dibawah ini, juga turut memperkuat proses patofisiologi yang terjadi pada sepsis. Endotelium vaskular merupakan tempat interaksi yang paling dominan terjadi dan sebagai hasilnya akan terjadi cedera mikrovaskular, trombosis, dan kebocoran kapiler. Semua hal ini akan menyebabkan terjadinya iskemia jaringan. Gangguan endotelial ini memegang peranan dalam terjadinya disfungsi organ dan hipoksia jaringan global.<sup>19,20</sup>



Gambar 3. Rantai Koagulasi pada respon inflamasi, trombosis, dan fibrinolisis pada infeksi.<sup>20</sup>

### ***Disfungsi Organ***

Terjadinya deposisi fibrin mikrovaskular pada DIC sering dihubungkan dengan berkembangnya disfungsi multi organ (*Multiorgan Dysfunction Syndrome* - MODS) yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi. MODS didefinisikan sebagai sindrom klinis yang ditandai dengan perkembangan disfungsi fisiologis yang progresif dari ringan sampai kegagalan ireversibel dari dua atau lebih organ, dengan ditandai ketidakmampuan mempertahankan homeostasis tanpa intervensi terapi. MODS diklasifikasikan menjadi awal (primer), yaitu yang terjadi dalam 7 hari pertama sakit, dan lambat (sekunder), yang terjadi setelah 7 hari sakit.<sup>17</sup>

Gangguan oksigenasi jaringan dianggap berperan penting terhadap terjadinya MODS. Faktor yang berkontribusi adalah vasodilatasi, hipotensi, berkurangnya deformabilitas eritrosit, dan trombosis mikrovaskular, yang akhirnya menyebabkan berkurangnya hantaran oksigen pada syok septik. Berkurangnya oksigenasi jaringan makin diperberat oleh hilangnya integritas endotel karena beberapa faktor, yaitu hilangnya fungsi molekul adhesi *Vascular Endothelial (VE) chaderin* pada sambungan antar sel endotel, gangguan keseimbangan *sphingosine-1 phosphate receptor 1 (S1P1)* dan *S1P3* (yang berperan pada struktur sel endotel) karena aktivasi *Protease Activated Receptors (PARs)*, dan meningkatnya kadar angiopoietin 2 (faktor proangiogenik). Rusaknya mitokondria oleh stres oksidatif juga mengganggu penggunaan oksigen selular. Selain itu, mitokondria yang cedera melepaskan DAMPs ke lingkungan ekstrasel, yang dapat mengaktivasi respon imun jaringan dan menyebabkan kerusakan lebih lanjut. Modifikasi komponen membran eritrosit seperti protein, lipid, dan karbohidrat menyebabkan terjadi penurunan

deformabilitas eritrosit pada sepsis. Modifikasi komponen protein berupa peningkatan rasio band-3/ $\alpha$ -spectrin menyebabkan perubahan struktur integral membran. Pada komponen lipid, terjadi pembentukan seramid membran yang menyebabkan peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  intrasel dan selanjutnya merangsang kanal  $\text{K}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  dan kanal  $\text{Cl}^-$ , sehingga KCl akan keluar dari sel, dan akibatnya terjadi dehidrasi sel.<sup>17</sup>

Umumnya paru-paru merupakan organ yang pertama terlibat, mulai dari disfungsi ringan sampai sindrom gagal nafas akut (ARDS). Hal ini diduga disebabkan oleh kebocoran kapiler sehingga alveolar terisi cairan, dan deaktivasi surfaktan. Organ kedua ialah miokardium, disebabkan terutama oleh peningkatan sintesis NO. Otak sering terpengaruh pada MODS awal, dengan mekanisme penyebab yang multifaktorial dan melibatkan gangguan sawar darah-otak, dengan peningkatan permeabilitas terhadap sitokin dan neuroamin. Disfungsi hati akut yang sering terjadi saat penurunan perfusi selama syok, biasanya reversibel setelah resusitasi, namun setelah periode laten, disfungsi hati ireversibel dapat terjadi. Katekolamin dari usus, terutama norepinefrin, diduga menginduksi kegagalan hati. Ginjal dianggap dapat mempertahankan perfusi selama sepsis dan mekanisme kegagalan ginjal selama MODS disebabkan terutama oleh apoptosis yang diinduksi oleh sitokin.<sup>17</sup>

#### **2.1.5. Diagnosis**

Diagnosis sepsis memerlukan indeks dugaan 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 atau nosokomial dan apakah pasien immunokompromais atau tidak. Rincian yang harus diketahui meliputi paparan pada hewan, perjalanan, gigitan tungau, bahaya di tempat kerja, penggunaan alkohol, *seizure*, hilang kesadaran, medikasi dan penyakit dasar yang mengarahkan pasien kepada agen infeksius tertentu. Beberapa tanda yang dapat menjadi kemungkinan terjadinya sepsis adalah demam, hipotensi, oligouria atau anuria, takipnea atau hiperpnea, hipotermia tanpa penyebab yang jelas, dan perdarahan.<sup>12</sup>

*Surviving Sepsis Campaign 2012* memberikan panduan untuk menegakkan diagnosa sepsis, yaitu adanya kecurigaan infeksi atau infeksi yang sudah terbukti dengan disertai beberapa parameter yang digunakan untuk mendukung diagnosis sepsis.<sup>21</sup>

*Tabel 1. Kriteria Diagnosis Sepsis Berdasar Surviving Sepsis Campaign 2012.*<sup>21</sup>

<p>1. Variabel Umum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demam (temperature tubuh &gt; 38,3 °C)</li> <li>• Hipotermi (temperature tubuh &lt; 36 °C)</li> <li>• Denyut jantung &gt; 90 kali/menit atau lebih dari dua kali nilai normal sesuai usia</li> <li>• Takipnea</li> <li>• Perubahan status mental</li> <li>• Edema yang signifikan atau keseimbangan cairan positif ( &gt; 20 ml/ kg BB selama lebih 24 jam)</li> <li>• Hiperqlikemia (plasma glukosa &gt; 140 mg/dL atau 7,7 mmol/L) tanpa diabetes</li> </ul>
<p>2. Variabel Inflamasi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukositosis (nilai WBC &gt; 12.000 <math>\mu</math>/L) atau Leukopenia (nilai WBC &lt; 4000 <math>\mu</math>/L)</li> <li>• Nilai WBC normal dengan bentuk imatur &gt; 10%</li> <li>• Plasma C- reactive protein lebih dari dua kali diatas nilai normal</li> <li>• Prokalsitonin plasma lebih dari dua kali diatas nilai normal</li> </ul>

<p>3. Variabel Hemodinamik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensi arteri (tekanan darah sistolik &lt; 90 mmHg, MAP &lt; 70 mmHg, atau penurunan tekanan darah sistolik &gt; 40 mmHg pada dewasa atau kurang dari dua kali nilai normal sesuai usia).</li> </ul>
<p>4. Variabel Disfungsi Organ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoksemia arteri (PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> &lt; 300)</li> <li>• Oliguria akut (produksi urin &lt; 0,5 mL/kgBB/jam selama minimal 2 jam walaupun telah dilakukan resusitasi cairan secara adekuat)</li> <li>• Peningkatan kreatinin &gt; 0,5 mg/dL atau 44,2 μmol/L</li> <li>• Gangguan koagulasi (INR &gt; 1,5 atau aPTT &gt; 60 detik)</li> <li>• Ileus (hilangnya bising usus)</li> <li>• Trombositopenia (hitung trombosit &lt; 100.000 μ/L)</li> <li>• Hiperbilirubinemia (bilirubin total &gt; 4 mg/dL atau 70 μmol/L).</li> </ul>
<p>5. Variabel Perfusi Jaringan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperlaktatemia (&gt; 1 mmol/L),</li> <li>• Menurunnya pengisian kapiler atau ada bercak – bercak mottling pada kulit</li> </ul>

### 2.1.6. Kriteria Sepsis

Skrining awal dan cepat untuk sepsis dapat dilakukan di setiap unit gawat darurat. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan ketidakmampuan respon host terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut sebagai konsekuensi infeksi yang dirumuskan menggunakan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). SOFA melakukan evaluasi terhadap fungsi fisiologis, respirasi, koagulasi, hepatic, sistem saraf pusat, dan ginjal.<sup>22</sup> Skor SOFA tidak dimaksudkan untuk digunakan sebagai alat manajemen pasien tetapi sebagai cara untuk mengkarakterisasi pasien sepsis yang ditinjau secara klinis.<sup>5</sup> Beberapa penelitian mencatat, semakin tinggi skor SOFA, semakin tinggi pula morbiditas dan mortalitas sepsis.<sup>22</sup>

Tabel 2. Skor SOFA<sup>5</sup>

Variabel	SKOR SOFA				
	0	1	2	3	4
Respirasi, PaO <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub> , mmHg	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Koagulasi, Platelet, x10 <sup>3</sup> /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, Epi≤ 0,1, atau norEpi≤0,1	Dop>15, Epi≤ 0,1, atau norEpi≤0,1
Sistem Saraf Pusat, GCS	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	3,5-4,7atau < 500	>5 atau < 200

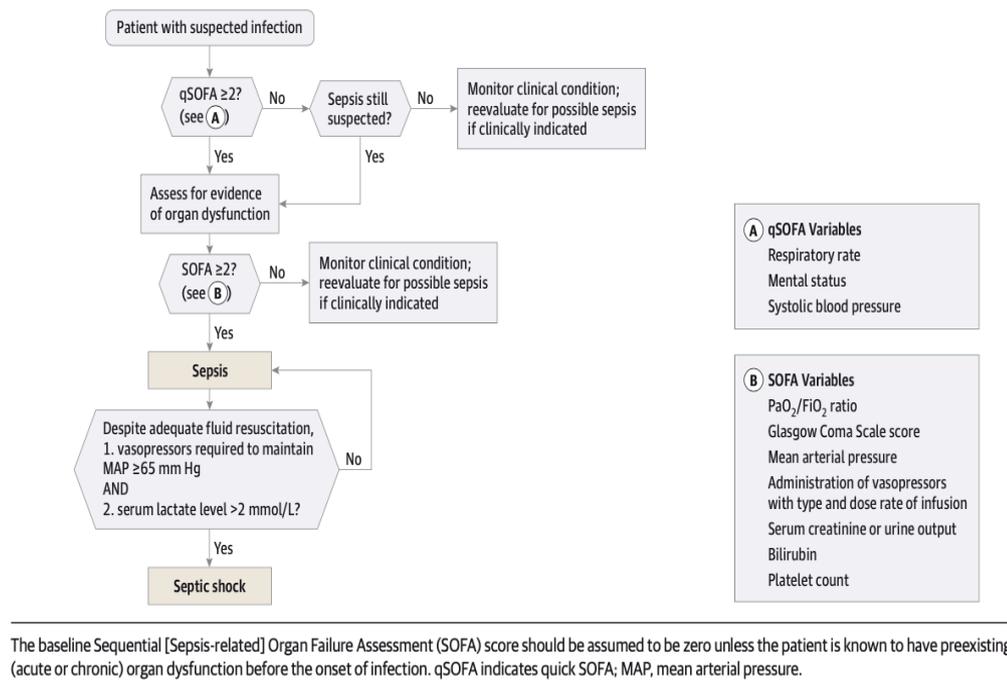
Keterangan : Norepi = norepineprin; dop = dopamine, FiO<sub>2</sub> = *fraction of inspiration oxygen*

Di antara pasien kritis dengan dugaan sepsis, validitas prediksi skor SOFA untuk mortalitas di rumah sakit lebih unggul dari kriteria yang lain. Pasien yang memenuhi skor SOFA memiliki prediksi mortalitas  $\geq 10\%$ . Skor SOFA terdiri atas penilaian enam sistem organ, masing-masing mempunyai nilai antara 0 – 4 berdasarkan derajat disfungsi. Penetapan nilai masing-masing sistem organ didasarkan atas satu atau lebih variabel.<sup>5,23</sup>

Selain penilaian pada skor SOFA, skrining pada pasien sepsis juga dapat menggunakan qSOFA (*quick SOFA*) atau pengukuran cepat skor SOFA dengan kriteria pengukuran laju pernapasan > 22 / menit, adanya perubahan kesadaran, dan tekanan darah sistolik  $\leq 100$  mm Hg. Meskipun skor qSOFA dianggap kurang akurat dibandingkan skor SOFA, namun pengukuran pada qSOFA tidak memerlukan uji laboratorium dan dapat dinilai dengan cepat dan berulang. Konsensus menyarankan kriteria qSOFA dapat digunakan untuk mendorong para dokter agar lebih memeriksa lebih lanjut tentang kecurigaan adanya disfungsi

organ, agar dapat memberikan terapi yang sesuai dan mempertimbangkan rujukan ke perawatan selanjutnya sesuai kondisi pasien.<sup>5</sup>

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, seperti yang terlihat pada Gambar 4 dibawah ini :



Gambar 4. Bagan kriteria klinis dalam mengidentifikasi pasien dengan sepsis dan syok sepsis<sup>5</sup>

Analisis retrospektif awal menunjukkan bahwa qSOFA dapat menjadi alat klinis yang berguna, terutama bagi dokter dan praktisi lain yang bekerja di luar ICU, atau mungkin bahkan praktisi di luar rumah sakit, mengingat penilaian pada qSOFA hanya mengandalkan temuan dari pemeriksaan klinis untuk segera mengidentifikasi kemungkinan pasien yang terinfeksi. Skor yang sederhana ini mungkin sangat

relevan pada keadaan terbatasnya sumber daya yang di mana data laboratorium tidak tersedia.<sup>5</sup>

Penilaian pada skor qSOFA maupun skor SOFA tidak dimaksudkan untuk mendefinisikan sepsis itu sendiri. Namun, sangat penting untuk diperhatikan bahwa kegagalan dalam memenuhi dua atau lebih kriteria qSOFA ataupun SOFA tidak boleh menyebabkan penundaan pemeriksaan lanjutan, penundaan pengobatan infeksi ataupun penundaan dalam aspek perawatan lain yang dianggap perlu oleh praktisi. qSOFA dapat dengan cepat dinilai tanpa perlu tes darah, dan diharapkan dapat memudahkan identifikasi infeksi yang dapat mengancam kehidupan pasien.<sup>5</sup>

#### **2.1.7. Terapi**

Dalam dua dekade terakhir terdapat kemajuan pemahaman tentang biologi sel, biokimia, imunologi, morfologi serta perubahan fungsi organ terhadap sepsis. Pemahaman ini mengikuti perubahan definisi sepsis dan berkontribusi lebih baik untuk pengelolaan sepsis.<sup>5</sup>

Komponen dasar dari penanganan sepsis dan syok septik adalah resusitasi awal, vasopressor/ inotropik, dukungan hemodinamik, pemberian antibiotik awal, kontrol sumber infeksi, diagnosis (kultur dan pemeriksaan radiologi), tata laksana suportif (ventilasi, dialisis, transfusi) dan pencegahan infeksi.<sup>19</sup>

Pemberian cairan merupakan terapi awal resusitasi pasien sepsis, atau sepsis dengan hipotensi dan peningkatan serum laktat. Cairan resusitasi adalah 30 mg/kgBB cairan kristaloid.<sup>22</sup> Klinisi harus melakukan teknik "*fluid challenge*" untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan dari pemberian cairan. Ketika status hemodinamik membaik dengan pemberian cairan, pemberian cairan lebih lanjut

dapat dipertimbangkan. Namun pemberian cairan harus dihentikan apabila respon terhadap pemberian cairan tidak memberikan efek lebih lanjut. Selain itu, penggunaan vasopressor yang direkomendasikan adalah norepinefrin untuk mencapai target MAP  $\geq 65$  mmHg.<sup>19</sup>

Karena infeksi menyebabkan sepsis, penanganan infeksi merupakan komponen penting dalam penanganan sepsis. Tingkat kematian akan meningkat dengan adanya penundaan penggunaan antimikroba. Untuk meningkatkan keefektifitas penggunaan antibiotik, penggunaan antibiotik berspektrum luas sebaiknya disertai dengan kultur dan identifikasi sumber penularan kuman. Hal tersebut harus dilakukan sesegera mungkin. Protokol terbaru merekomendasikan bahwa penggunaan antibiotik harus diberikan maksimal dalam waktu satu jam. Rekomendasi ini berdasarkan berbagai penelitian yang menunjukkan bahwa penundaan dalam penggunaan antibiotik berhubungan dengan peningkatan resiko kematian.<sup>24</sup>

#### **2.1.8. Prognosis**

Reaksi tubuh terhadap sepsis sangat bervariasi, dan prognosis sangat bergantung pada individu dan riwayat penyakitnya. Usia, penyakit penyerta, latar belakang genetik, karakteristik infeksi sangat mempengaruhi prognosis dari sepsis. Para ahli menyarankan penilaian *Predisposing factor, the Infection, Respon host, Organ disfunction* (PIRO) untuk membuat stratifikasi pasien sepsis. Pertama, prognosis sepsis tergantung pada faktor predisposisi pasien, misalnya, keadaan sirosis dapat meningkatkan mortalitas sepsis di ICU. Kemudian yang kedua, adalah karakteristik infeksi, yaitu tingkat virulensi yang tinggi dari suatu bakteri

penyebab jelas mempunyai hasil yang lebih buruk. Selanjutnya adalah respon host dan jumlah kegagalan organ terkait juga dengan jumlah kematian di ICU. Sebuah penelitian menyatakan bahwa staging dari PIRO Skor ini sangat berkorelasi dengan angka kematian di rumah sakit.<sup>25</sup>

## 2.2 Laktat Serum

Biomarker merupakan penilaian laboratorium yang digunakan untuk mendeteksi dan mengkarakterisasi penyakit dan membantu dalam pengambilan keputusan klinis. Banyak penanda laboratorium yang telah digunakan untuk mendukung keputusan klinis, termasuk pemeriksaan darah lengkap, troponin, kreatinin, laktat, protein C reaktif, dan mioglobin. Biomarker pada penanda sepsis diharapkan dapat membantu dalam mendiagnosis sepsis secara dini dan membantu pengambilan keputusan dalam perawatan pasien sepsis.<sup>9</sup>

Asam laktat merupakan produk sampingan dari proses akhir glikolisis, oleh karena itu asam laktat dapat diproduksi oleh semua sel. Produksi asam laktat kurang lebih 1.400 mmol per harinya dan konsentrasinya dalam darah normal berkisar 0,4-1,2 mmol/L. Hati merupakan organ utama tempat metabolisme asam laktat, yaitu sekitar 40% dari asam laktat yang diproduksi dalam keadaan basal, sedangkan penggunaan lainnya oleh ginjal sebesar 10-30%. Meskipun hampir semua jaringan memproduksi asam laktat; eritrosit, otot skelet, otak, dan medulla ginjal merupakan sumber utama asam laktat. Asam laktat dibentuk dari piruvat dalam sitosol oleh enzim *laktat dehydrogenase* (LDH) yang terdapat di semua sel dalam konsentrasi yang tinggi.<sup>26</sup>

Asam laktat merupakan zat perantara metabolik yang tidak toksik dan dapat diproduksi oleh semua sel. Banyaknya asam laktat yang terdapat di berbagai jaringan dan organ bervariasi tergantung pada keadaan hemodinamik maupun metabolik seseorang. Asam laktat darah telah lama diketahui sebagai indikator beratnya penyakit dan sebagai faktor prediktor prognosis. Asam laktat dapat juga digunakan sebagai monitor pengelolaan syok dan sebagai variabel prognosis pada berbagai keadaan akut dan kritis. Pengukuran laktat untuk memprediksi kemungkinan timbulnya syok sepsis maupun gagal organ multiple juga dinilai lebih baik dibandingkan dengan pengukuran variabel-variabel transport oksigen.<sup>26</sup>

Pada keadaan normal sel manusia dalam menjalankan fungsinya mempertahankan homeostasis memerlukan persediaan energi dalam bentuk *adenosintrifosfat* (ATP). Proses kimia dimulai dengan reaksi glukosa, dengan hasil akhir ATP, karbondioksida (CO<sub>2</sub>) dan air (H<sub>2</sub>O). Proses pemecahan glukosa secara lengkap hingga menghasilkan ATP, CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O memerlukan proses glikolisis dan respirasi aerob. Dua hasil akhir dari reaksi glikolisis adalah asam piruvat dan atom hidrogen, yang dikombinasi dengan NAD<sup>+</sup> untuk membentuk NADH dan H<sup>+</sup>. Hasil pembentukan salah satu atau keduanya akan menghentikan proses glikolisis dan mencegah pembentukan ATP lebih lanjut. Bila jumlah keduanya mulai berlebihan, kedua hasil akhir ini akan bereaksi satu sama lain untuk membentuk asam laktat. Jadi, pada keadaan anaerob, sejumlah besar asam piruvat akan diubah menjadi asam laktat, yang berdifusi keluar dengan mudah dari sel masuk ke dalam cairan ekstraseluler dan bahkan ke dalam cairan intraseluler dari sel lain yang kurang aktif. Tetapi, bila seseorang mulai menghirup oksigen Kembali setelah suatu

periode metabolisme anaerob, asam laktat dikonversikan kembali menjadi asam piruvat dan NADH ditambah  $H^+$ . Sebagian besar akan dioksidasi untuk membentuk sejumlah ATP. Kelebihan ATP ini kemudian menyebabkan sebanyak tiga perempat dari kelebihan asam piruvat yang tersisa diubah kembali menjadi glukosa. Dengan demikian, sejumlah besar asam laktat yang terbentuk selama proses glikolisis anaerob tidak hilang dari tubuh, karena begitu oksigen tersedia kembali, asam laktat dapat diubah lagi menjadi glukosa atau dapat dipakai sebagai sumber energi. Sejauh ini sebagian besar dari proses perubahan kembali ini terjadi di hati, tetapi sejumlah kecil dapat juga terjadi di jaringan lain.<sup>27</sup>

Sel merupakan pengubah energi yang lebih efisien jika ada oksigen. Pada kondisi anaerob, penguraian glukosa tidak dapat berjalan melampaui glikolisis, yang berlangsung di sitosol dan menghasilkan hanya dua molekul ATP per molekul glukosa. Energi yang belum terpakai di molekul glukosa tetap terkunci dalam ikatan molekul piruvat, yang akhirnya diubah menjadi laktat jika tidak masuk ke jalur fosforilasi oksidatif. Jika terdapat cukup  $O_2$  pada kondisi aerob, pemrosesan di mitokondria memanfaatkan cukup banyak energi untuk menghasilkan 30 molekul ATP tambahan, untuk hasil akhir 32 molekul ATP per molekul glukosa yang diproses.<sup>28</sup>

Metabolisme oksidatif akan tertekan sebagai respon dari efek sitotoksik yang disebabkan oleh gangguan lintasan  $H^+$  di mitokondria sitoplasam. Hal ini akan menyebabkan kebutuhan ATP tidak dapat dipenuhi melalui proses glikolisis dan menyebabkan terjadinya asidosis laktat. Berdasarkan hal tersebut, seharusnya peningkatan konsentrasi laktat akan berkurang sebanding dengan perbaikan

oksigenasi selular. Namun, dalam banyak kasus, seringkali didapatkan konsentrasi laktat yang tetap meningkat meskipun oksigenasi selular membaik. Saat ini asidosis laktat pada pasien sepsis diduga lebih banyak disebabkan oleh regulasi metabolisme dibanding akibat hipoksia jaringan. Gangguan pada enzim piruvat dehidrogenase dapat terjadi pada sepsis karena endotoksin menghambat enzim tersebut. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa peningkatan metabolisme aerob mungkin lebih penting daripada defek metabolisme atau metabolisme anaerob. Produksi serta oksidasi glukosa dan piruvat justru meningkat pada keadaan sepsis. Jika piruvat dehidrogenase distimulasi oleh dikloroasetat, konsumsi oksigen akan meningkat tetapi produksi glukosa dan piruvat akan menurun. Hal ini menunjukkan bahwa hiperlaktemia pada sepsis terjadi akibat peningkatan metabolisme aerob.<sup>26</sup>

Laktatemia juga dapat terjadi karena adanya hipoperfusi jaringan dan mewakili petanda adanya hipoksia jaringan. Bila hantaran O<sub>2</sub> tidak mencukupi kebutuhan oksigen jaringan, terjadi mekanisme kompensasi dengan meningkatkan ekstraksi O<sub>2</sub>. Bila mekanisme kompensasi telah mengalami kelelahan maka terjadi hipoksia jaringan yang menyebabkan metabolisme anaerobik dan sebagai akibatnya terjadi peningkatan produksi laktat. Pengukuran laktat serum di rekomendasikan sebagai skrining untuk tingkat keparahan sepsis oleh *Surviving Sepsis Campaign*. Banyak penelitian yang mendukung bahwa penilaian laktat pada sepsis dapat digunakan untuk mengevaluasi dan menilai derajat keparahan sepsis.<sup>9</sup>

Namun, kadar laktat tidak selalu meningkat pada pasien dengan *septic shock*, sebuah studi menemukan bahwa 45% pasien dengan septik yang bergantung

pada vasopressor memiliki tingkat laktat kurang dari 2,4 mmol / L, namun memiliki *mortality rate* sebanyak 20%. Penelitian yang lain dari Hernandez et al juga menemukan bahwa 34% pasien dengan syok septik tidak mengalami peningkatan kadar laktat tetapi memiliki *mortality rate* 7,7% lebih rendah jika dibandingkan dengan dengan yang memiliki kadar laktat tinggi.<sup>9</sup>

Adapula keadaan-keadaan yang menyebabkan laktat serum meningkat namun tidak ditemukan adanya sepsis. Keadaan ini termasuk penyakit-penyakit hepar, keadaan syok (kardiogenik, obstruktif), trauma, kejang, keracunan alkohol, asetaminofen, kelebihan aktivitas otot, luka bakar, iskemia, defisiensi tiamin, ketoasidosis diabetikum, keganasan, dan kelaianan metabolisme bawaan.<sup>9</sup>