

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Sepsis merupakan kondisi kegawatan medis yang ditandai dengan respon imun sistemik tubuh yang berlebihan terhadap suatu patogen infeksius dan dapat berakibat pada disfungsi organ multipel dan kematian. Berdasarkan konsensus yang dibentuk pada tahun 2016, sepsis didefinisikan sebagai kondisi mengancam jiwa yang ditandai oleh disfungsi organ yang disebabkan oleh disregulasi respon imun tubuh terhadap suatu infeksi. Syok sepsis lebih lanjut dimaknai dengan kondisi sepsis yang disertai hipotensi yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP) > 65mmHg atau kadar laktat > 2 mmol/L.¹

Meskipun dengan perkembangan pemahaman terkait patofisiologi sepsis, kemajuan alat monitoring hemodinamik, dan strategi resusitasi, sepsis masih merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien kritis.² World Health Organization melaporkan angka insidensi sepsis sebesar 189 kasus per 100.000 individu.³ Angka kejadian sepsis juga kerap mengalami peningkatan sebanyak 46% dalam satu dekade terakhir, dan peningkatan mortalitas sebanyak 27,4%. Global Burden of Disease (GBD) on sepsis memperkirakan 11 juta kematian terjadi akibat sepsis, menyumbang 20% dari kematian global. Insidensi dan mortalitas sepsis lebih banyak ditemukan pada wilayah dengan sosiodemografis rendah hingga menengah, terutama di Afrika Sahara dan Asia Tenggara.⁴

Bagian dari manajemen pasien sepsis ialah melakukan monitoring serta prediksi mortalitas pasien sejak awal. Konsensus Sepsis-3 membentuk suatu kriteria klinis yang hingga saat ini digunakan untuk memprediksi luaran pasien, yakni skor *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA). Berdasarkan

konsensus tersebut, skor SOFA ≥ 2 berhubungan dengan tingkat mortalitas di rumah sakit lebih dari 10%.¹

Perkembangan pengetahuan mengenai patomekanisme dan perubahan yang terjadi pada tingkat seluler dan jaringan pada pasien sepsis membuka peluang untuk pengembangan biomarker baru sebagai prediksi luaran pasien syok sepsis. Kadar laktat merupakan salah satu biomarker yang telah lama digunakan untuk memprediksi luaran pasien syok sepsis. *Sepsis survival campaign*, melaporkan bahwa sekitar dua pertiga pasien dengan sepsis berat atau syok septik memiliki konsentrasi laktat yang meningkat.⁵

Pada sepsis dan syok sepsis terjadi suatu disregulasi sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS). RAAS secara umum berfungsi untuk mengatur sistem kardiovaskular tubuh, terutama tekanan darah dan volume intravaskular. Sehingga gangguan RAAS, seperti yang ditemukan pada pasien syok sepsis, seringkali berkaitan dengan luaran pasien yang buruk. Pada kondisi syok sepsis, hasil studi menemukan adanya gangguan regulasi homeostasis RAAS, terutama peningkatan konsentrasi renin, yang berkaitan dengan peningkatan angka mortalitas pasien.⁶ Selain itu, peningkatan renin juga menunjukkan adanya gangguan sistem ACE sehingga tidak mampu menghasilkan efek vasokonstriktor yang diharapkan.⁷

Gangguan RAAS pada sepsis, terutama peningkatan kadar plasma renin membuka kemungkinan akan pengembangan biomarker yang bertumpu pada mekanisme RAAS. Renin dilaporkan memiliki potensi yang baik untuk menilai hipoperfusi pada syok sepsis dan merupakan indikator yang sesuai untuk menggambarkan aktivitas RAAS. Beberapa studi seperti yang dilakukan oleh Lesnik *et al.* (2022)⁶, Busse *et al.* (2024)⁷, Jeyaraju *et al.* (2022)⁸, Gleeson *et al.* (2019)⁹, dan Hagrais *et al.* (2024)¹⁰, menunjukkan bahwa pengukuran plasma renin baik secara

serial maupun individual memiliki efektivitas yang baik untuk memprediksi gangguan perfusi jaringan dan lebih lanjut berperan sebagai prediktor kematian pasien. Pada beberapa studi juga dilaporkan bahwa kemampuan plasma renin lebih baik jika dibandingkan dengan pengukuran laktat yang selama ini telah digunakan.¹¹

Kadar laktat telah lama dikenal sebagai produk metabolisme glukosa melalui proses glikolisis, yang produksinya meningkat pada kondisi hipoksia atau kebutuhan energi yang melebihi kapasitas suplai oksigen seluler, seperti pada olahraga berat, infeksi, dan syok sepsis. Pada pasien syok sepsis yang memerlukan vasopressor, peningkatan kadar laktat sering ditemukan dan berhubungan dengan tingkat keparahan serta mortalitas. Studi menunjukkan bahwa kadar laktat serum yang lebih tinggi secara signifikan terkait dengan mortalitas pada pasien syok sepsis. Selain itu, skor SOFA juga lebih tinggi pada kelompok *non-survivor*, menegaskan pentingnya kadar laktat sebagai biomarker prognosis sepsis.^{12–14}

Sebagai pengembangan lebih lanjut, rasio Laktat/Albumin (*Lactate-Albumin Ratio* atau LAR) diperkenalkan sebagai biomarker alternatif untuk meningkatkan akurasi prediksi luaran pasien syok sepsis. LAR menggabungkan kadar laktat dan albumin, yang keduanya secara independen terkait dengan mortalitas melalui mekanisme yang berbeda. Studi menunjukkan bahwa LAR tidak hanya hemat biaya dan mudah dilakukan, tetapi juga dapat digunakan dalam kondisi keterbatasan sumber daya. Kombinasi ini memungkinkan evaluasi prognosis yang lebih komprehensif, terutama karena kadar albumin sering kali mencerminkan status inflamasi dan status nutrisi pasien, sementara kadar laktat menggambarkan status metabolik dan perfusi jaringan. Oleh karena itu, LAR memiliki potensi besar untuk digunakan sebagai biomarker yang praktis dan efektif dalam penilaian risiko mortalitas pasien syok sepsis.^{14–17}

Data penelitian mengenai peran plasma renin, laktat, serta rasio laktat/albumin sebagai biomarker prediktor disfungsi organ belum ada sebelumnya pada pusat studi ini. Sehingga, berdasarkan konsep di atas, penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dalam penggunaan plasma renin, laktat, serta rasio laktat/albumin sebagai biomarker dalam tingkat keparahan disfungsi organ yang dinilai dengan skor SOFA pasien syok sepsis.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat disusun beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan kadar plasma renin, laktat, rasio laktat/albumin dengan skor SOFA pada pasien syok sepsis?
2. Bagaimana perbandingan kekuatan hubungan dan efektifitas plasma renin, laktat dan rasio laktat/albumin terhadap skor SOFA dalam menilai derajat disfungsi organ pada pasien syok sepsis.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan dan efektivitas pengukuran plasma renin, laktat dan rasio laktat/albumin sebagai biomarker untuk menilai derajat disfungsi organ pada pasien syok sepsis.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai kadar plasma renin pada pasien syok sepsis
2. Mengetahui nilai kadar laktat pada pasien syok sepsis

3. Mengetahui nilai kadar rasio laktat/albumin pada pasien syok sepsis
4. Mengetahui nilai skor SOFA pada pasien syok sepsis
5. Mengetahui hubungan kadar plasma renin dengan skor SOFA untuk menilai derajat disfungsi organ pada pasien syok sepsis
6. Mengetahui hubungan kadar laktat dengan skor SOFA untuk menilai derajat disfungsi organ pada pasien syok sepsis
7. Mengetahui hubungan rasio laktat/albumin dengan skor SOFA untuk menilai derajat disfungsi organ pada pasien syok sepsis

1.3 HIPOTESIS

- Plasma Renin memiliki korelasi positif dengan SOFA skor dalam memprediksi derajat disfungsi organ.
- Laktat serum memiliki korelasi positif dengan SOFA skor dalam memprediksi derajat disfungsi organ.
- Rasio Laktat/Albumin memiliki korelasi positif dengan SOFA skor dalam memprediksi derajat disfungsi organ.
- Plasma renin, Laktat, Rasio laktat albumin mempunyai efektivitas yang sama dalam memprediksi derajat disfungsi organ.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Manfaat Pengembangan Ilmu

Ilmu pengetahuan mengenai penyakit sepsis, termasuk patofisiologi dan manajemennya terus berkembang. Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat dalam perkembangan pengetahuan tentang penyakit sepsis. Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan bukti tentang dinamika kadar plasma

renin pada pasien syok sepsis dan hubungannya dengan skor SOFA sebagai prediktor disfungsi organ.

1.4.2. Manfaat Aplikasi Pelayanan Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai penggunaan laktat, rasio laktat/albumin dan plasma renin sebagai salah satu biomarker alternatif untuk memprediksi disfungsi organ pada pasien syok sepsis. Diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan pada pasien syok sepsis, sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. SEPSIS

2.1.1. Definisi

Sepsis pertama kali didefinisikan pada tahun 1991 dengan istilah *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), yang berarti suatu respons berlebihan dari sistem imun tubuh terhadap suatu stressor yang dinilai berdasarkan parameter klinis dan laboratorium sederhana. Sepsis juga lebih lanjut diklasifikasikan menjadi sepsis berat dan syok sepsis.^{2,18} Namun, istilah SIRS dan sepsis berat saat ini tidak lagi digunakan karena keduanya dianggap tidak spesifik, mengingat respons imun serupa juga ditemukan pada kondisi non-infeksius.^{1,18}

Definisi sepsis mengalami perubahan sebanyak dua kali yakni pada tahun 2001 dan 2016. Konsensus Sepsis-3 yang dibentuk pada tahun 2016, yang masih digunakan hingga saat ini, mendefinisikan ulang sepsis sebagai suatu kondisi yang mengancam jiwa yang ditandai dengan kegagalan organ akibat respons imun tubuh yang tidak sesuai terhadap suatu infeksi. Definisi ini dibentuk dalam upaya meningkatkan spesifisitas yang didasarkan pada patobiologi dan patofisiologi respon tubuh terhadap infeksi.^{1,2}

Syok sepsis didefinisikan sebagai subtype sepsis yang ditandai dengan instabilitas sirkulasi, seluler, dan metabolik. Kriteria diagnostik untuk syok sepsis meliputi hipotensi yang memerlukan terapi vasopresor untuk mempertahankan *Mean Arterial Pressure* (MAP) >65 mmHg dan kadar laktat serum >2 mmol/L setelah manajemen hipovolemik yang sesuai. Kombinasi sepsis disertai dengan kegagalan sirkulasi tersebut meningkatkan angka mortalitas hingga lebih dari 40%.^{1,2}

Konsensus Sepsis-3 juga membentuk suatu kriteria klinis yang dapat digunakan untuk mengoperasionalkan definisi baru tersebut. Menggunakan lebih dari 1 juta rekam medis pasien dengan kematian akibat sepsis, konsensus membentuk skor *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA) yang dapat memprediksi kematian intra rumah sakit pada pasien sepsis.² Skor SOFA digunakan untuk menilai ada atau tidaknya kegagalan organ, yang mencakup sistem pernapasan, koagulasi, kadar bilirubin, fungsi kardiovaskular, sistem saraf pusat, dan ginjal (Tabel 2.1). Skor SOFA ≥ 2 dikaitkan dengan tingkat kematian di rumah sakit yang melebihi 10%.¹

Untuk mencegah keterlambatan penanganan pada pasien sepsis, sebuah penyederhanaan dari skor SOFA, yakni *quick* SOFA (qSOFA), dikembangkan. qSOFA memungkinkan identifikasi dini pasien yang berisiko mengalami sepsis berdasarkan penilaian terhadap tekanan darah, laju respirasi, dan *Glasgow Coma Scale* (GCS) (Tabel 2.2). Kelebihan dari skor qSOFA yakni bersifat lebih sederhana, tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium, sehingga dapat mengidentifikasi pasien dengan risiko sepsis secara cepat.^{1,18}

Tabel 2. 1 Skor *sequential (sepsis-related) organ failure assessment* (SOFA).²

Sistem Organ	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi, PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) dengan bantuan respirasi	< 100 (13.3) dengan bantuan respirasi
Koagulasi, Platelet x 10 ³ μL^{-1}	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Liver Bilirubin, mg dL^{-1}	< 1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	> 12.0 (204)

Kardiovaskular	MAP $\geq$ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 atau dobutamin	Dopamin 5.1 – 15 atau epinefrin < 0.1 atau norepinephrine $\geq$ 0.1	Dopamin > 15 atau epinefrin > 0.1 atau norepinefrin > 0.1
Sistem Saraf Pusat, GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin <i>Urine output</i>	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200

Tabel 2. 2 Kriteria qSOFA.²

Kriteria qSOFA	Interpretasi
<i>Respiratory rate</i> $\geq$ 22/min	Skor $\geq$ 2 menandakan pasien memerlukan investigasi lebih lanjut terhadap disfungsi organ
GCS <15	
Tekanan darah sistolik $\leq$ 100 mmHg	

2.1.2. Epidemiologi

Sepsis merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dengan angka insidensi dan mortalitas yang tinggi, terutama pada negara berpendapatan rendah dan menengah. Berdasarkan *World Health Organization* berdasarkan *systematic review* pada tahun 2020, angka kejadian sepsis yang dirawat di rumah sakit dilaporkan sebesar 189 kasus per 100.000 individu dengan³tingkat mortalitas sebesar 26,7%. Studi tersebut juga melaporkan peningkatan 46% kasus sepsis selama dekade terakhir dan peningkatan tingkat mortalitas di rumah sakit sebesar 27,4%. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan ini termasuk populasi yang menua, kondisi penyakit kronis, peningkatan penggunaan obat immunosupresif, perawatan invasif dan intensif.

Sebuah studi oleh Global Burden of Disease (GBD) on sepsis yang dilakukan pada tahun 1990-2017 memperkirakan angka yang lebih tinggi, dengan 48,9 juta kasus sepsis dan 11 juta kematian akibat sepsis, yang menyumbang hampir 20% dari

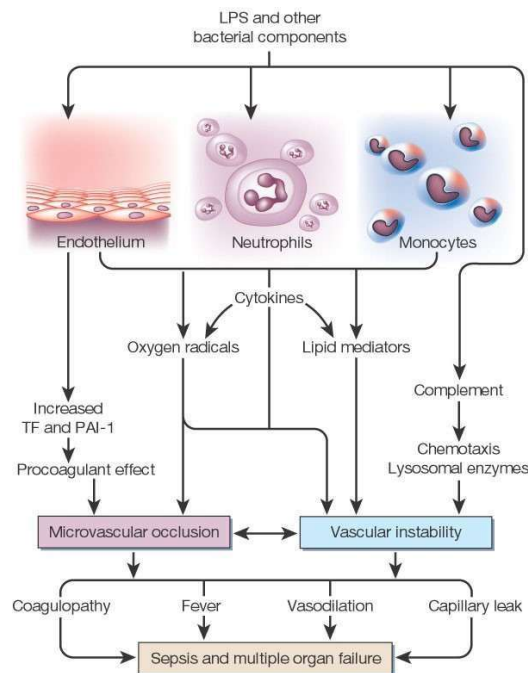
kematian global. Berdasarkan usia, insidensi sepsis memiliki pola bifasik dengan tertinggi pada anak di bawah 5 tahun (menyumbang 41,5% kasus) dan geriatri. Studi tersebut juga menemukan bahwa insidensi sepsis lebih tinggi pada wanita, namun mortalitas terkait sepsis lebih tinggi pada pria. Selain itu, 85% dari kasus sepsis dan 84,8% dari kematian terkait terjadi di wilayah dengan indeks sosiodemografis rendah hingga menengah, terutama di Afrika Sahara dan Asia Tenggara.⁴

2.1.3. Patofisiologi

Sepsis merupakan suatu sindrom kompleks yang terjadi akibat interaksi antara patogen dan respon imun tubuh yang menghasilkan respon inflamasi sistemik, kelainan koagulasi, dan disfungsi organ (Gambar 2.1).² Respon tubuh pada sepsis dimulai dari aktivasi sel imun alami atau *innate*, seperti makrofag, monosit, neutrofil, dan sel *natural killer* (Gambar 2.2). Sel-sel tersebut mendeteksi *pathogen-associated molecular patterns* (DAMPs) dari sel inang melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) spesifik, termasuk *toll-like receptors* (TLRs) dan *NOD-like receptors*. Interaksi tersebut memicu aktivasi sinyal intraseluler yang menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1, dan IL-6. Selain itu, beberapa PRRs tertentu membentuk inflammasome, yang terlibat dalam produksi sitokin dengan peranan penting pada inflamasi, seperti IL-1 β dan IL-18, serta caspases yang memediasi kematian sel terprogram. Pada sepsis, respon imun tersebut terjadi secara berlebihan menyebabkan kerusakan kolateral terhadap jaringan inang yang ekstensif.^{2,19}

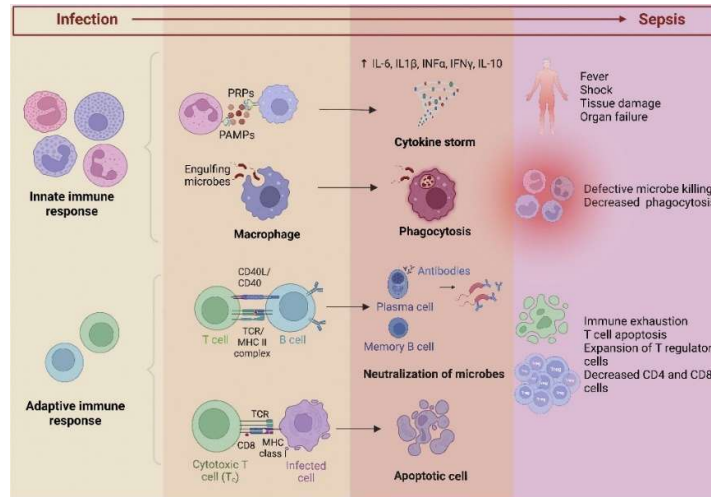
Selama sepsis, aktivasi sistem kekebalan tubuh secara sistemik menghasilkan respons inflamasi yang ditandai dengan badai sitokin yang disertai dengan demam, syok, dan disfungsi organ multipel. Respons kekebalan adaptif menghasilkan antibodi spesifik patogen dengan memori imunologis untuk paparan antigen yang sama di

kemudian hari. Imunosupresi yang diinduksi oleh sepsis menyebabkan depresi apoptotik sel-sel kekebalan, kelelahan imun, dan penurunan jumlah sel CD4 dan CD8.²⁰



Gambar 2. 1 Patofisiologi sepsis dan kerusakan organ akibat sepsis.^{2,19}

Kondisi sepsis menyebabkan interaksi yang signifikan antara jalur inflamasi dan koagulasi, menyebabkan kondisi hiperkoagulabilitas. Sel endotel membentuk keseimbangan dinamis antara inflamasi, kekebalan bawaan, komplemen, dan koagulasi untuk mengatur respons tubuh terhadap sepsis. Disfungsi mikrovaskular pada sepsis dimulai dengan aktivasi endotelium dan perubahan menjadi fenotipe proinflamasi pada sel endotel (ECs).²⁰ Pelepasan *tissue factor* dari sel endotel, monosit, dan sel polimorfonuklear memicu aktivasi dari kaskade koagulasi, menghasilkan thrombin, mengaktifasi platelet, dan membentuk bekuan platelet-fibrin. Hal ini dapat menimbulkan kondisi thrombosis mikrovaskular yang lebih lanjut menyebabkan hipoksia jaringan dan disfungsi organ.^{2,19}



Gambar 2. 2 Aktivasi sistem imun pada sepsis.²⁰

Di sisi lain, jalur antikoagulasi yang melibatkan protein C dan antithrombin juga terganggu. Pada kondisi sepsis terjadi penurunan kadar protein C pada plasma, penurunan regulasi thrombomodulin, dan penurunan kadar protein S sehingga mengakibatkan koagulasi yang tidak terkontrol. Terlebih lagi, kemampuan fibrinolisis tubuh juga ikut terganggu akibat peningkatan kadar *plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1), berakibat pada trombosis mikrovaskular yang persisten.²

Neutrophil extracellular traps (NETs) mempengaruhi koagulopati pada sepsis melalui beberapa mekanisme. NETs meningkatkan koagulasi dengan menstabilkan gumpalan fibrin dan mempromosikan pembentukan trombin, yang berkontribusi pada peningkatan pembentukan fibrin. NETs juga menyebabkan trombosis mikrovaskular dengan menjebak bakteri dan partikel lain di mikrovaskulature, mengganggu aliran darah, dan memfasilitasi pembentukan trombus. Selain itu, NETs menghambat fibrinolisis dengan menstabilkan gumpalan dan mengurangi aktivitas aktivator plasminogen, mencegah pemecahan gumpalan. NETs juga mengaktifkan trombosit melalui interaksi dengan reseptor Toll-like, yang mengarah pada perekrutan trombosit dan pembentukan gumpalan tambahan. Meskipun NETs penting untuk menjebak

patogen dan membatasi infeksi, pembentukannya yang berlebihan selama sepsis dapat memperburuk koagulopati, yang berkontribusi pada trombosis dan kerusakan organ.²⁰

Setelah fase hiperinflamatorik awal pada sepsis, seringkali mengalami transisi menjadi kondisi immunosupresi.¹⁹ Fase ini ditandai dengan penurunan dari kadar sel T (*helper* dan sitotoksik) akibat apoptosis, sehingga mengakibatkan penurunan respon terhadap sitokin inflamasi. Studi post-mortem pada pasien sepsis menunjukkan adanya penurunan sel T CD4⁺ dan CD8⁺, terutama pada organ limfoid. Fase immunosupresi menyebabkan tubuh rentan terhadap infeksi sekunder dan dikaitkan dengan peningkatan angka kematian.²

Tahap organ failure atau disfungsi organ pada sepsis diakibatkan oleh penurunan *delivery oxygen* dan utilisasi oksigen akibat hipoperfusi. Hipoperfusi terjadi akibat adanya disfungsi kardiovaskular pada sepsis. patofisiologi syok septik melibatkan kedua jenis, yaitu jenis hangat (hiperdinamik) dan dingin (hipodinamik). Fase awal syok septik disebut sebagai syok hiperdinamik atau syok hangat, yang ditandai dengan output jantung yang tinggi, resistensi vaskular perifer yang rendah, dan ekstremitas yang hangat. Fase lanjut melibatkan hipotensi bersamaan yang diikuti oleh syok hipodinamik atau syok dingin, yang ditandai dengan output jantung yang rendah, perfusi perifer yang buruk, dan ekstremitas yang dingin.^{21,22}

Kardiomiopati pada sepsis terjadi melalui sitokin yang bersirkulasi seperti TNF α dan IL-1 β , yang menyebabkan penurunan fungsi miosit jantung dan gangguan pada fungsi mitokondria. Penurunan ejeksi fraksi jantung pada sepsis diikuti dengan penurunan *end diastolic volume* akibat gangguan *venous return*. Dilatasi arteri dan vena sistemik akibat mediator inflamasi menyebabkan penurunan *venous return* yang signifikan, dan menyebabkan hipotensi hingga syok distributif.²

Gangguan sistem kardiovaskular disertai dengan proses thrombosis mikrovaskular dapat menyebabkan hipoperfusi pada jaringan dan organ, sehingga meningkatkan glikolisis anaerobik pada sel menghasilkan asam laktat. Selain itu, *reactive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan akibat respon inflamasi dapat merusak mitokondria dan menyebabkan penurunan pada kadar ATP. Mekanisme tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada tingkat seluler.^{2,19}

2.1.4. Diagnosis

Secara garis besar, hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik pada pasien sepsis dapat bervariasi bergantung pada spektrum penyakitnya, mulai dari SIRS hingga syok sepsis. Penggalan riwayat penyakit pada pasien yang dicurigai sepsis harus berfokus pada penggalan faktor risiko yang berkaitan dengan peningkatan mortalitas atau insidensi dari sepsis, serta mencari potensi sumber infeksi. Kondisi komorbid yang dilaporkan memperburuk luaran sepsis meliputi kanker, diabetes, penyakit paru kronis, gagal jantung, gagal ginjal, dan gangguan liver. Riwayat hospitalisasi, eksposur terhadap organisme rentan obat, dan riwayat medis yang relevan lainnya dapat mengarahkan pengobatan pasien. Data retrospektif melaporkan sumber infeksi paling sering pada pasien sepsis meliputi pneumonia, infeksi intra-abdomen, dan infeksi saluran kencing..^{21,22}

Pemeriksaan fisik diperlukan untuk menilai tanda-tanda vital dan mengaplikasikan *screening tools* yang ada.²² Panduan *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) tahun 2016 merekomendasikan penggunaan skrining, seperti qSOFA, pada pasien dengan penyakit akut dan risiko tinggi.¹ Pemeriksaan fisik harus berfokus pada menilai secara cepat tanda-tanda vital pasien, dan apabila terdapat kecurigan terhadap

sepsis, harus dilakukan pemeriksaan fisik menyeluruh untuk mengidentifikasi potensi sumber infeksi.^{21,22}

Diagnosis sepsis bergantung pada tiga area: gejala sistemik secara umum, adanya bukti disfungsi organ, dan temuan mikrobiologis. Untuk menegakkan diagnosis diperlukan adanya pemeriksaan laboratorium yang berkaitan dengan disfungsi organ dan temuan mikrobiologis..^{21,22} Pemeriksaan darah rutin, pengukuran laktat, kultur darah serta panel laboratorium lainnya yang berhubungan dengan disfungsi organ dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis sepsis. Skor SOFA digunakan secara luas untuk menilai fungsi organ melalui evaluasi oksigenasi respirasi, fungsi liver, fungsi ginjal, status kardiovaskular, koagulasi, dan keterlibatan sistem saraf pusat. Temuan skor SOFA, bersamaan dengan qSOFA, yang abnormal merupakan indikator keparahan dan prognosis yang penting untuk diagnosis sepsis dan memprediksi luaran pasien.^{21,22}

Biomarker dengan sensitivitas, spesifisitas, kecepatan, dan akurasi yang tinggi dibutuhkan untuk membedakan sepsis dengan SIRS non-infeksius, mengingat keterbatasan waktu yang dibutuhkan untuk verifikasi mikroba patogen.^{21,22} Procalcitonin (PCT), yang diproduksi sebagai respons terhadap infeksi sistemik, memiliki efek pro-inflamasi serupa dengan *c-reactive protein* (CRP) dan berguna untuk membedakan sepsis dari SIRS non-infeksius, dengan sensitivitas 77% dan spesifisitas 79%. Kadar laktat menunjukkan disfungsi organ dan memprediksi mortalitas pada sepsis, dengan pengukuran serial lebih berguna dibandingkan nilai tunggal. CRP, yang dapat meningkat hingga 1.000 kali lipat selama inflamasi, lebih baik dinilai melalui pengukuran serial untuk memprediksi hasil dan efektivitas antibiotik. Sitokin seperti IL-6, IL-8, dan IL-10 berperan penting dalam inflamasi sepsis, sementara D-Dimer, produk degradasi fibrin, berkorelasi dengan keparahan

penyakit. Mengingat kompleksitas sepsis, tidak ada marker tunggal yang dapat sepenuhnya menangkap perubahan imunologis cepat yang terjadi dalam tubuh. Pendekatan multi-marker, yang menggabungkan beberapa biomarker, dapat meningkatkan akurasi diagnosis dan penilaian risiko.^{22,23}

2.1.5. Tatalaksana

Manajemen dan tatalaksana sepsis telah berkembang secara signifikan sejak konsensus pertama terhadap sepsis. Pembentukan *treatment bundle*, yang merupakan praktik berbasis bukti, ditemukan lebih efektif apabila diaplikasikan secara bersamaan dibandingkan secara individu. Pada tahun 2012, rekomendasi *6-h resuscitation bundle* dimodifikasi menjadi 2 *bundle*: *the severe sepsis 3-hour resuscitation bundle* dan *6-hour septic shock bundle* (Tabel 2.3), yang mengandung semua target terapeutik yang harus dicapai dalam 3-6 jam pada pasien dengan syok sepsis. Pada tahun 2018, *bundle* tersebut digabungkan menjadi satu “*hour-1-bundle*”.²

Tabel 2. 3 *3-hour dan 6-hour acute sepsis bundle.*²

<i>3-h resuscitation bundle</i>	<i>6-h septic shock bundle</i>
i. Mengukur kadar laktat serum inisial	i. Penggunaan vasopressor terhadap hipotensi yang refrakter terhadap pemberian cairan, untuk mencapai <i>mean arterial pressure</i> (MAP) ≥ 65 mmHg
ii. Mengambil sampel kultur darah sebelum antibiotik	ii. Pada hipotensi persisten, ukur <i>central venous pressure</i> (CVP) dan saturasi oksihemoglobin vena sentral (ScvO ₂)
iii. Administrasi antibiotik <i>broad spectrum</i>	
iv. <i>Loading</i> cairan 30 cc/kgBB kristaloid untuk hipotensi atau laktat ≥ 4 mmol/L	

Hour-1-bundle mencakup lima intervensi kritis: pengambilan kultur darah sebelum memulai antibiotik, pemberian antibiotik spektrum luas, pemberian cairan intravena, penggunaan vasopressor, dan pengukuran kadar laktat.¹⁹ Tujuan utama pada tatalaksana sepsis ialah untuk mengeliminasi sumber infeksi sebagai penyebab imbalance dari sistem imun. Hal ini dapat dicapai melalui intervensi surgical hingga pelepasan segala jenis kateter atau alat yang dicurigai menjadi sumber infeksi. Kultur

darah dan sampel lainnya perlu diambil namun tidak menunda pemberian antibiotik. Manajemen terhadap mengatasi infeksi dan mempertahankan hemodinamika pasien harus dilakukan secara simultan.²⁴

Pilar pertama tatalaksana sepsis atau syok sepsis ialah pemberian antibiotik sesegera mungkin, dimulai dengan pemberian antibiotik empiris pada saat pertama kali sepsis dicurigai. Panduan terbaru saat ini merekomendasikan pemberian antibiotik sesegera mungkin dalam 1 jam pertama, atau 3 jam apabila risiko sepsis tergolong rendah-sedang. Pengambilan sampel mikrobial untuk identifikasi patogen perlu dilakukan sesegera mungkin menggunakan sampel darah atau cairan atau jaringan tubuh yang dicurigai menjadi sumber infeksi pada pasien. Pilihan antibiotik empiris harus berdasarkan kriteria klinis (lokasi infeksi, riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, imunosupresi, dan risiko organisme resisten) dan epidemiologis. Sebagai terapi awal pada syok septik, antibiotik kombinasi dapat diberikan, seperti carbapenem dan antibiotik *dual coverage* untuk gram negatif). Pemilihan antibiotik empiris juga dapat dilakukan berdasarkan etiologi maupun klinis lokasi infeksi pasien (Tabel 2.4).²⁴ Apabila patogen kausatif telah terdeteksi, antibiotik definitif harus segera diberikan.¹⁹

Pilar kedua tatalaksana syok sepsis ialah resusitasi cairan. Sepsis disertai dengan vasoplegia berat, sehingga rentan mengalami syok distributif. Resusitasi cairan yang efektif penting untuk menunjang fungsi hemodinamik demi keselamatan pasien. SSC merekomendasikan pemberian *loading* cairan minimal 30 cc/kgBB menggunakan kristaloid secara intravena dalam 3 jam pertama. Kristaloid lebih dipilih karena memiliki komposisi elektrolit yang menyerupai plasma dan memiliki risiko rendah untuk mengalami asidosis hiperkloremik.²⁴

Penggunaan agen vasopressor menjadi salah satu tumpuan tatalaksana syok sepsis. Patomekanisme terjadinya syok sepsis disebabkan oleh hilangnya tonus vasomotor diikuti dengan vasodilatasi dan hipotensi. SSC merekomendasikan penggunaan norepinefrin (NE) untuk mencapai target MAP ≥ 65 mmHg.²⁷ Norepinefrin merupakan agonis adrenergik α -1/ β -1 yang memiliki efek dominan pada tingkat vaskular, meningkatkan tekanan pengisian vaskular, dan redistribusi aliran darah via efek vasokonstriksi. Selain itu, peningkatan preload juga akan memperbaiki kontraktilitas miokardial dan meningkatkan *cardiac output*, tanpa ada efek terhadap detak jantung. Vasopressor dibutuhkan apabila dalam 1 jam setelah pemberian cairan intravena tidak mampu mencapai MAP yang diinginkan. Dosis administrasi NE dapat dimulai 0.1–1.2 $\mu\text{g/kg/min}$ pada pasien syok sepsis. Pilihan vasopressor lainnya dapat berupa vasopressin (VP) dengan dosis 0.25–0.5 $\mu\text{g/kg/min}$, dan epinefrin sebagai lini ketiga.^{2,24}

Tabel 2.4. Pilihan antibiotik empiris berdasarkan lokasi infeksi.²⁴

Sumber Infeksi	Penyebab Sepsis	Rekomendasi antibiotik	Contoh Antibiotik
Respirasi	Pneumonia komunitas	B-Lactam	Ceftriaxone, cefotaxime, ampicillin/sulbactam
	Kombinasi dengan:	Azythromycin	
		Floroquinolon	Levofloxacin, moxifloxacin
	Pneumonia nosokomial	Antipseudomonal β -lactam	Piperacillin/tazobactam, cefepime, meropenem, imipenem, doripenem
	Kombinasi dengan:	Aminoglikosida	gentamicin, tobramycin, amikacin
		Antipseudomonal Floroquinolon	Levofloxacin, ciprofloxacin
Intraabdomen atau intrapelvik		Antibiotik monoterapi	Ampicillin/sulbactam, meropenem, imipenem, piperacillin/tazobactam

		Terapi Kombinasi	Clindamycin atau Metronidazole, disertai dengan aztreonam, levofloxacin, atau aminoglikosida
Sepsis dari <i>catheter-related bloodstream infection</i> (CR BSI)			Vancomycin atau daptomycin
		PLUS Antipseudomonal β -lactam	Piperacillin/tazobactam, cefepime, meropenem, imipenem, doripenem
		PLUS Aminoglikosida	Gentamicin, tobramycin, amikacin
	Disertai risiko infeksi jamur	PLUS Fluconazole atau echinocandin	Caspofungin, micafungin, anidulafungin
Sumber infeksi tidak diketahui		Monoterapi:	Meropenem, imipenem, piperacillin/tazobactam
		Terapi Kombinasi:	Metronidazole + Aztreonam atau cefepime

Setelah pemberian antibiotik dan resusitasi cairan, masalah vital yang sering muncul ialah gangguan respirasi. Suplementasi oksigen dapat diberikan pada pasien yang belum mencapai target oksigenasi, yakni PaO₂ 55 hingga 70 mmHg; SpO₂ 88 hingga 92% untuk pasien dewasa.²⁴ Penggunaan oksigen berlebihan dapat menyebabkan hipoksemia yang memperparah luaran pasien. Terapi oksigen harus dimulai dengan 15 L/menit melalui masker reservoir dan dititrasi untuk mencapai SpO₂ 94–98% atau SpO₂ 88–92% jika pasien berisiko mengalami kegagalan pernapasan hiperkapnik. Berdasarkan panduan SSC, belum terdapat data mengenai keuntungan bantuan *non-invasive ventilation* (NIV) dibanding *mechanical ventilation* (MV). Akan tetapi pada pasien dengan gangguan ventilasi dapat diberikan *low-tidal-volume ventilation* (LTVV) dengan volume tidal 6-10 cc/kg.^{18,24}

Sedangkan beberapa terapi lainnya dapat bersifat suportif, bukan berupa pilar utama pada tatalaksana sepsis. Diantaranya meliputi: heparin, insulin, *proton pump*

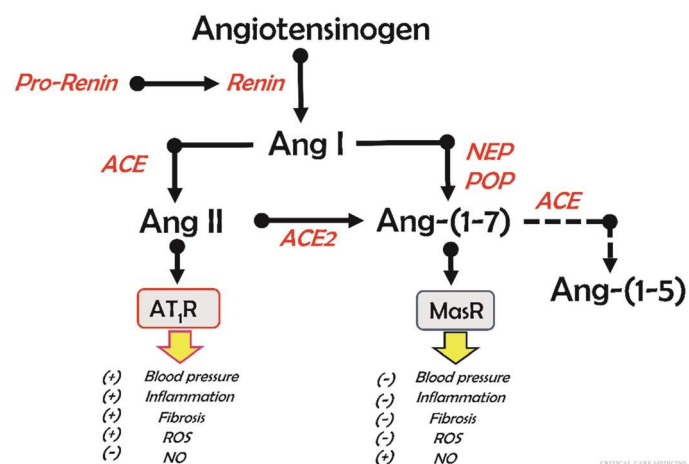
inhibitors, renal replacement therapy, kortikosteroid, natrium bikarbonat, dan asetaminofen. Heparin berat molekul rendah (LMWH) lebih dipilih dibandingkan heparin tak terfraksionasi (UFH) untuk mencegah tromboemboli vena (VTE), sementara profilaksis mekanis direkomendasikan untuk pasien yang tidak cocok untuk pengobatan dengan heparin.²⁴ Penggunaan insulin dianjurkan untuk mencapai target glukosa antara 144–180 mg/dL.²⁵ Terapi inhibitor pompa proton (PPI) dapat diberikan untuk mencegah ulkus stres. Meskipun cedera ginjal akut (AKI) merupakan komplikasi umum dari sepsis, terapi penggantian ginjal (RRT) mungkin hanya diindikasikan untuk subset pasien tertentu.²⁴ Hidrokortison dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan tekanan arteri rata-rata (MAP) yang tidak memadai dan resisten terhadap vasopressor.²⁵ Pemberian natrium bikarbonat mungkin tepat untuk pasien dengan kadar bikarbonat yang sangat rendah di bawah 5 mEq/L, pH di bawah 7,1, atau AKI tahap 2 atau 3. Selain itu, parasetamol dapat diberikan pada pasien dengan febris.²⁶

2.2. PLASMA RENIN PADA SYOK SEPSIS

2.2.1. Fisiologi Plasma Renin

Renin merupakan suatu enzim dalam bagian sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) yang berperan sebagai pengatur volume darah tubuh, keseimbangan elektrolit, dan resistensi vaskuler sistemik. Refleks baroreseptor pada tubuh berperan dalam refleks jangka pendek terhadap perubahan tekanan darah, sedangkan RAAS berperan terhadap perubahan akut dan kronik. RAAS terdiri dari tiga komponen penting yakni: renin, angiotensin II, dan aldosterone yang akan meningkatkan tekanan darah tubuh sebagai respon terhadap penurunan tekanan darah renal (Gambar 2.3).²⁶

Sel jukstaglomerular (JG) yang terletak pada arteriola aferen ginjal, mengandung prorenin yang akan menjadi renin apabila sel JG teraktivasi. Aktivasi dari prorenin terjadi melalui pemecahan protein oleh *proconvertase 1* dan *cathepsin B*.²⁴ Renin yang matur disimpan dalam bentuk granul pada sel JG dan dilepaskan pada sirkulasi melalui empat stimulus utama: perubahan pada perfusi renal melalui mekanisme transduser tekanan pada arteriola aferen, penghantaran natrium dan klorida kepada tubulus konvolutus distal (TKD) yang dirasakan oleh makula densa, peningkatan impuls simpatis-beta melalui *beta-1 adrenergic receptors*, dan feedback negatif dari faktor humoral seperti angiotensin I, kalium, dan *atrial natriuretic peptide* (ANP). Renin kemudian bekerja untuk memecah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensin I kemudian akan dipecah lebih lanjut menjadi angiotensin II, melalui aksi *angiotensin-converting enzyme* (ACE).



Gambar 2. 3 Jalur klasik dan alternatif pada RAAS.⁶

Angiotensin II via reseptor AT1 (AT1R) akan memiliki beberapa efek fisiologis terhadap volume ekstraseluler dan meningkatkan tekanan darah melalui lima jalur utama: vasokonstriksi pembuluh darah, sekresi aldosterone pada korteks adrenal, peningkatan reabsorpsi natrium pada tubulus konvolutus proksimal (TKP), peningkatan outflow simpatis pada sistem saraf pusat, dan pelepasan vasopressin pada

hipotalamus.^{6,8} Di sisi lain, terdapat suatu jalur alternatif yang berperan sebagai penyeimbang dari jalur klasik, terutama melalui molekul efektor berupa angiotensin-(1-7). Sintesis angiotensin-(1-7) dicapai melalui transformasi dari angiotensin II oleh ACE2 dan pembentukan langsung dari Ang I oleh enzim metalloendopeptidase seperti neprilysin. Melalui reseptor Mas, angiotensin-(1-7) memiliki efek vasodilatorik, menurunkan tekanan darah, natriuretic, mengurangi inflamasi dan fibrosis melalui stimulasi jalur yang dimediasi oleh *nitric oxide*.³⁰

2.2.2. Perubahan Plasma Renin pada Syok Sepsis

Disregulasi RAAS seringkali ditemukan pada pasien kritis dan dikaitkan dengan luaran yang buruk. Pada penyakit kritis, disfungsi RAAS yang ditandai dengan penurunan aktivitas ACE, penurunan kadar angiotensin II, dan penurunan respon AT1R terhadap angiotensin II memprediksi mortalitas pasien. Selain itu, peningkatan kadar serum renin dihubungkan juga dengan peningkatan mortalitas. Peningkatan kadar renin yang bersirkulasi pada pasien kritis diduga disebabkan oleh disinhibisi pelepasan renin dari ginjal oleh penurunan kadar angiotensin II.^{6,8}

Pada kondisi syok sepsis, hasil studi saat ini menunjukkan adanya gangguan regulasi homeostasis RAAS, terutama peningkatan konsentrasi renin, yang dikaitkan dengan insidensi gangguan ginjal lebih tinggi dan peningkatan angka mortalitas.⁶ Pada fase syok vasodilatorik, terutama akibat sepsis, konsentrasi renin yang tinggi seringkali berkorelasi dengan peningkatan konsentrasi angiotensin I yang bersirkulasi. Akan tetapi, hal ini berkebalikan dengan kadar angiotensin II yang cenderung normal atau lebih rendah, menyebabkan peningkatan rasio angiotensin I/angiotensin II yang lebih lanjut juga dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Rasio angiotensin I/angiotensin II menunjukkan hubungan yang berkebalikan dengan aktivitas ACE, sehingga seringkali ditemukan penurunan kadar ACE pada pasien syok sepsis.⁷

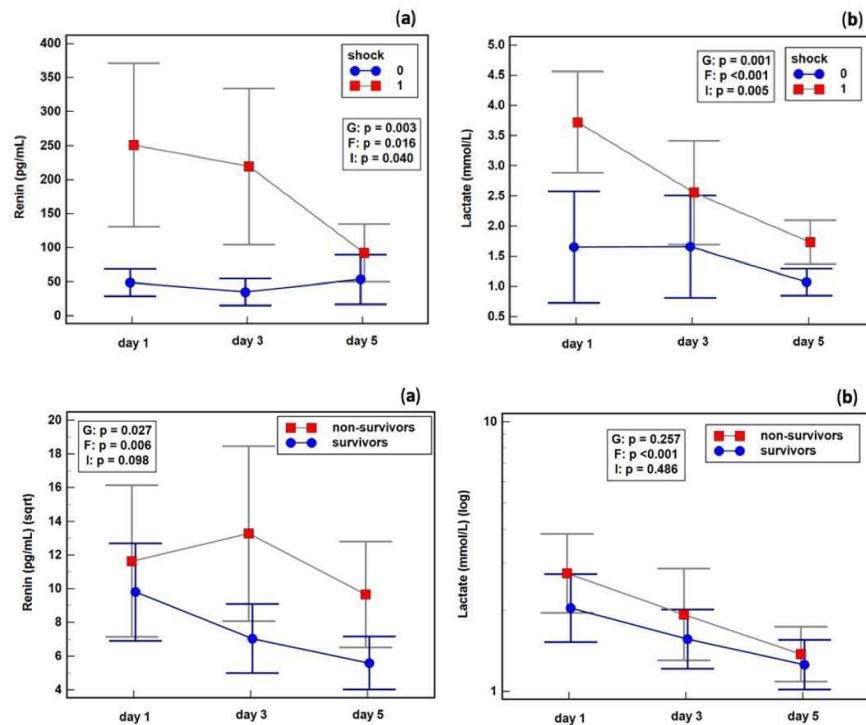
Gangguan aktivitas ACE juga diperkirakan disebabkan oleh adanya inhibitor ACE yang terbentuk ketika syok.⁷ Perubahan tersebut juga lebih lanjut dapat memicu konversi penggunaan jalur RAAS, terutama Ang-I menjadi Ang(1-7) yang memiliki efek berkebalikan yakni vasodilatorik. Selain penurunan generasi dari angiotensin II, peningkatan degradasinya dan/atau tidak tersedianya AT1R juga dapat berkontribusi terhadap gangguan RAAS pada syok sepsis.⁶

2.2.3. Plasma Renin sebagai Biomarker pada Syok Sepsis

Disregulasi RAAS pada syok sepsis membuka kemungkinan akan pengembangan biomarker yang bertumpu pada patomekanisme disfungsi RAAS. Renin merupakan marker yang berpotensi untuk menilai hipoperfusi pada syok sepsis dan merupakan indikator yang cukup baik untuk menggambarkan aktivitas RAAS. Renin memiliki massa molekular sebesar 37 kDa dan menunjukkan variasi diurnal pada pasien yang sehat. Renin tidak terbuang melalui hemofiltrasi standard dan produksinya mungkin dapat dipengaruhi oleh medikasi seperti RAAS blockers, beta-agonist, dan furosemide.⁸ Akan tetapi, beberapa studi telah melaporkan potensi penggunaan renin sebagai biomarker prediksi pada pasien sepsis maupun syok sepsis.

Studi yang dilakukan oleh Lesnik *et al.* pada tahun 2022, menilai manfaat renin sebagai marker hipoperfusi jaringan pada 48 pasien dengan sepsis dan syok sepsis yang dirawat pada *intensive care unit* (ICU). Studi tersebut melaporkan adanya perbedaan kadar renin signifikan antara *survivor* dan *non-survivor* pada hari ke-3 (31.5 and 119.9 pg/mL, secara berurutan) dan pada hari ke-5 (18.2 and 106.7 pg/mL, secara berurutan) (Gambar 2.4). Hal tersebut mengimplikasikan potensi penggunaan renin sebagai marker *survival* dengan akurasi sebesar 69% pada hari ke-3 dan 71% pada hari ke-5. Selain itu, studi tersebut juga menemukan adanya perbedaan signifikan antara kadar renin pasien dengan sepsis saja dibandingkan dengan syok sepsis, yakni

pada hari ke-1 (45.8 dan 103.4 pg/mL, secara berurutan) dan pada hari ke-3 (24.7 and 102.1 pg/mL, secara berurutan). Pada nilai batas optimal 87 pg/mL, renin memiliki spesifisitas yang sangat baik dan rasio kemungkinan positif yang tinggi. Renin merupakan prediktor kuat kematian pada pasien dengan sepsis dan syok septik. Selain itu, kadar renin pada pasien dengan syok septik secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan sepsis.⁸



Gambar 2. 4 Dinamika kadar konsentrasi plasma renin dan laktat pada pasien sepsis atau syok sepsis pada hari ke 1, 3 dan, 5.²⁶

Studi lainnya yang dilakukan oleh Busse *et al.* pada tahun 2024, menilai performa kadar plasma renin yang diukur pada hari ke-0 dan hari ke-3 sebagai biomarker tingkat *survival* pada pasien sepsis dengan gangguan napas, syok sepsis, atau keduanya. Nilai renin aktif baseline yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dalam 30 hari ketika menggunakan *cutoff* 188,7 pg/mL (*hazard ratio* [HR] = 2,84 [95% CI, 1,10–7,33], p = 0,031). Peningkatan 1 deviasi standar (593,6 pg/mL) dalam renin dari hari 0 ke hari 3 dikaitkan dengan peningkatan mortalitas (HR = 3,75

[95% CI, 1,94–7,22], $p < 0,001$), dan pasien yang kadar reninnya menurun memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan mereka yang kadar reninnya meningkat (HR 0,22 [95% CI, 0,08–0,60], $p = 0,003$).⁶

Studi yang dilakukan oleh Jeyaraju *et al.* pada tahun 2022, menilai kinetik renin terhadap prediksi mortalitas pada pasien kritis dengan hipotensi yang membutuhkan vasopressor, termasuk syok sepsis. Kadar renin diukur pada jam ke 24, 48, dan 72 kemudian dianalisis tren perubahan dari kadar renin pada plasma. Hasil dari studi tersebut menunjukkan kemiringan grafik perubahan dari konsentrasi renin secara independen dikaitkan dengan mortalitas (odds ratio yang disesuaikan, 10,35; 95% CI, 1,40–76,34; $p = 0,022$). Kadar renin di atas 40 pg/ml juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian intra rumah sakit.⁹

Studi yang dilakukan Gleeson *et al.* pada tahun 2019 menilai potensi renin sebagai biomarker pada pasien syok yang dirawat di ICU, diantaranya pasien syok sepsis (30%). Renin berkorelasi secara signifikan dengan output urine (koefisien korelasi pengukuran berulang = $-0,29$; $p = 0,015$) dan tekanan darah arteri rata-rata (koefisien korelasi pengukuran berulang = $-0,35$; $p < 0,001$). Terdapat perbedaan signifikan dalam laju perubahan renin seiring waktu antara penyintas dan nonpenyintas ($-32 \pm 26 \mu\text{U}/\text{titik waktu}$ vs $+92 \pm 57 \mu\text{U}/\text{titik waktu}$, $p = 0,03$)¹⁰

Studi yang dilakukan oleh Hagraas *et al.* pada tahun 2024 menilai performa konsentrasi plasma renin sebagai biomarker perfusi jaringan dan prediktor mortalitas pada pasien kritis dengan hipotensi. Studi cohort ini melibatkan 84 pasien dengan pengukuran konsentrasi renin dilakukan pada jam ke-0, 24, 48, dan 72 jam. Konsentrasi renin plasma rata-rata pada saat admisi ialah 61,95 pg/ml pada *survivor*, dan 104,45 pg/ml pada *non-survivor* ($p = <0,001$). *Non-survivor* menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam konsentrasi renin plasma setelah 48 dan 72 jam,

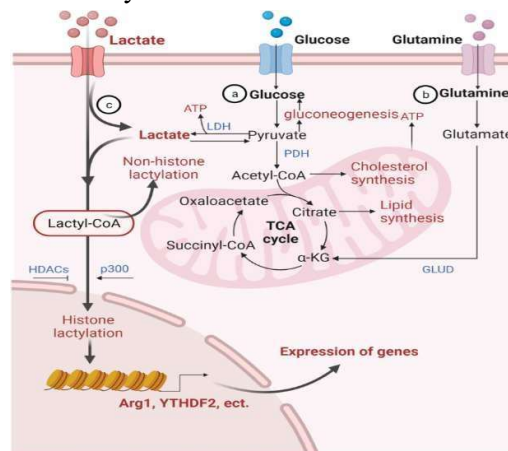
dibandingkan dengan *survivor* (masing-masing 112 vs 40,89 dan 106,64 vs 28,85 pg/ml). Terdapat korelasi positif yang signifikan antara renin plasma, konsentrasi laktat darah, dan kematian pasien (masing-masing $r = 0,389$ & $0,601$).¹¹

2.3. LAKTAT PADA SYOK SEPSIS

2.3.1. Homeostasis Asam Laktat

Asam laktat biasanya diproduksi secara berlebihan sekitar 20 mmol/kg/hari, yang kemudian masuk ke aliran darah. Asam laktat ini kemudian dimetabolisme terutama melalui hati dan ginjal. Beberapa jaringan dapat menggunakan laktat sebagai substrat dan mengoksidasinya menjadi karbon dioksida (CO_2) dan air, tetapi hanya hati dan ginjal yang memiliki enzim yang diperlukan untuk menggunakan laktat dalam proses glukoneogenesis.²⁷

Jaringan yang biasanya memproduksi asam laktat berlebihan termasuk kulit, sel darah merah, jaringan otak, otot, dan saluran pencernaan (GI). Selama olahraga berat, otot rangka yang menghasilkan sebagian besar laktat sirkulasi berlebihan, yang akan kembali normal jika tidak ada gangguan pada metabolisme hati. Secara umum, peningkatan laktat dapat disebabkan oleh produksi yang meningkat, pembersihan yang menurun, atau keduanya.²⁷



Gambar 2. 5 Metabolisme laktat pada sel tubuh manusia²⁷

Produksi laktat sebagai sumber energi pada tubuh meningkat apabila kebutuhan oksigen dan ATP melebihi kemampuan suplai seluler, seperti pada kondisi olahraga berat dan infeksi. Laktat merupakan produk sampingan klasik dari metabolisme glukosa, dan produksi laktat bergantung pada proses glikolisis. Jalur glikolisis diaktivasi untuk mengkompensasi produksi ATP yang tidak cukup, ketika kondisi hipoksia menghambat siklus *tricarboxylic acid* (TCA). Pada kondisi aerobik, glukosa memasuki siklus asam sitrat setelah dikonversi menjadi acetyl-CoA oleh *pyruvate dehydrogenase*, dan serangkaian reaksi yang terjadi untuk membentuk ATP dan NADH, yang kemudian masuk ke proses fosforilasi oksidatif yang menghasilkan sebagian besar ATP dalam sel (Gambar 2.5).²⁷

Namun, pada kondisi anaerobik, piruvat dihasilkan dari glikolisis melalui siklus asam laktat atau siklus Cori. Pada siklus asam laktat, piruvat dikonversi menjadi laktat dan NAD⁺ dihasilkan dari NADH. Selanjutnya, NAD⁺ digunakan pada glikolisis untuk menghasilkan dua molekul ATP per satu molekul glukosa. Laktat yang berlebihan akan dibawa menuju liver untuk glukoneogenesis.²⁷

Akumulasi laktat dalam tubuh manusia lebih berbahaya dibandingkan dengan akumulasi bahan bakar molekuler lainnya, dan peningkatan laktat serum dapat menyebabkan asidosis laktat; oleh karena itu, laktat perlu segera dihilangkan secara metabolik dari jaringan dan sirkulasi.¹³ Penghilangan laktat yang tidak dapat diubah dicapai oleh *pyruvate dehydrogenase* (PDH), yang mengkatalisis pembentukan piruvat, yang kemudian masuk ke dalam siklus TCA dalam bentuk asetil-CoA. Setelah masuk ke dalam siklus TCA, asetil-CoA membentuk unit dua karbon karena pada mamalia, asetil-CoA tidak dapat diubah menjadi unit tiga karbon. Oleh karena itu, keseimbangan sistemik antara glikolisis dan aliran PDH mungkin menjadi penentu utama tingkat laktat. PDH adalah komponen dari kompleks yang aktif secara katalitik

yang diatur oleh status fosforilasi subunit E1 α dan NADH, yang bersama-sama menghambat aktivitas PDH, sehingga menyebabkan peningkatan kadar laktat sirkulasi di bawah kondisi aktivitas mitokondria atau respirasi yang terganggu. Selain itu, akumulasi laktat dapat mengaktifkan glukoneogenesis di hati dan sel-sel otot rangka, melalui proses di mana laktat diubah menjadi glukosa dan dilepaskan ke dalam darah untuk mendorong konsumsi glukosa tambahan selama pengeluaran energi.²⁷

2.3.2. Produksi Laktat pada Sepsis

Dari sudut pandang klinis, hiperlaktatemia terjadi ketika produksi laktat meningkat, penggunaan dan pembersihan laktat menurun, atau keduanya. Sepsis dan syok adalah penyebab umum hiperlaktatemia. Pada pasien dengan syok septik yang bergantung pada vasopressor, penelitian telah menunjukkan bahwa lebih dari setengah pasien ini menunjukkan peningkatan kadar laktat.²⁷ Hal ini juga diperkuat oleh data terbaru dari SSC, yang menunjukkan bahwa sekitar dua pertiga pasien dengan sepsis berat atau syok septik memiliki konsentrasi laktat yang meningkat. Faktor penting yang berkontribusi terhadap asidosis laktat adalah hipoksia jaringan. Namun, hiperlaktatemia selama sepsis tidak hanya disebabkan oleh pengiriman oksigen yang tidak mencukupi secara global. Pengamatan pada pasien yang kritis menunjukkan bahwa kematian biasanya terjadi setelah dimulainya metabolisme anaerob seluruh tubuh dalam waktu satu jam, namun hiperlaktatemia pada pasien sepsis dapat bertahan. Oleh karena itu, penyebab lain selain hipoksia jaringan harus dipertimbangkan, meskipun hipoksia jaringan tidak boleh diabaikan. Daftar penyebab tambahan asidosis laktat menyoroti berbagai faktor yang mungkin juga berkontribusi terhadap asidosis laktat pada pasien sepsis. Faktor tambahan ini harus dipertimbangkan dan diatasi jika sesuai.⁵

Asidosis laktat pada sepsis dan syok septik secara konvensional disebabkan oleh hipoksia jaringan, di mana pengiriman oksigen tubuh gagal memenuhi kebutuhannya.⁵ Penelitian awal menunjukkan korelasi antara pengiriman oksigen seluruh tubuh dan konsumsi oksigen, yang menunjukkan adanya hipoksia jaringan di bawah titik kritis *delivery oxygen*. Namun, hubungan ini kemudian ditemukan keliru, dan upaya untuk meningkatkan *delivery oxygen* guna memenuhi kebutuhan oksigen yang potensial tidak memperbaiki tingkat kelangsungan hidup, bahkan mungkin meningkatkan mortalitas.²⁸ Meskipun demikian, resusitasi hemodinamik awal pada sepsis dapat menurunkan kadar laktat, dan rasio laktat yang meningkat—dianggap sebagai penanda hipoksia jaringan—diamati pada pasien dengan syok septik.⁵

Selama sepsis, kemampuan jaringan untuk mengekstraksi oksigen terganggu. Secara normal, jaringan dapat mengekstraksi hingga 70% oksigen yang dikirimkan sebelum metabolisme anaerobik dimulai, tetapi pada sepsis, rasio ekstraksi ini menurun hingga 50% atau kurang, menyebabkan peningkatan produksi laktat bahkan pada tingkat oksigen yang mencukupi.⁵ Proses inflamasi pada endotelium menyebabkan disfungsi mikrosirkulasi, yang menghasilkan area hipoksia jaringan yang menghasilkan laktat. Selain itu, disfungsi mitokondria dapat menyebabkan metabolisme anaerobik bahkan pada jaringan yang teroksigenasi dengan baik, sehingga semakin meningkatkan produksi laktat.¹³

Sepsis juga meningkatkan laju metabolisme basal tubuh, yang mempercepat metabolisme glukosa. Ketika laju glikolisis melebihi kapasitas piruvat dehidrogenase untuk mengonversi piruvat menjadi asetil-CoA, piruvat diubah menjadi laktat.¹³ Pada hewan dan manusia yang mengalami sepsis, kadar epinefrin dan norepinefrin yang meningkat dikaitkan dengan hiperlaktatemia. Peningkatan aktivitas natrium-kalium-adenosin trifosfatase ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) melalui stimulasi beta-2 dikaitkan dengan

peningkatan aliran glikolitik, proses yang dapat dihambat oleh antagonis beta-2 seperti esmolol dan inhibitor Na⁺-K⁺-ATPase.⁵

Pada pasien sepsis yang hemodinamikanya stabil, hiperlaktatemia mungkin disebabkan oleh gangguan klirens laktat daripada produksi yang berlebihan.¹³ Meskipun tidak semua pasien sepsis mengalami penurunan pembersihan laktat di hati, ini menjadi masalah signifikan pada mereka yang memiliki disfungsi hati yang sudah ada sebelumnya atau baru terjadi. Peningkatan kadar laktat yang terus-menerus karena disfungsi hati dapat memicu upaya resusitasi yang tidak tepat, seperti pemberian cairan yang berlebihan atau penggunaan katekolamin lebih lanjut, yang dapat memperburuk masalah.⁵

2.3.3. Pengukuran Laktat sebagai Biomarker pada Syok Sepsis

Laktat, produk dari glikolisis, adalah indikator penting dari tingkat keparahan dan mortalitas pada sepsis. Peningkatan produksi laktat (misalnya, hipoksia, peningkatan glikolisis aerobik, dan metabolisme aerobik yang abnormal akibat gangguan fungsi mitokondria) serta penurunan pembersihan laktat menyebabkan akumulasi laktat pada pasien sepsis. Pengurangan awal kadar laktat serum adalah salah satu tujuan utama dalam penanganan intensif sepsis, namun pengurangan kadar laktat serum pada tahap akhir sepsis tidak secara signifikan memperbaiki prognosis.²⁹

Studi yang dilakukan oleh Tejaswini *et al.* pada tahun 2024, menilai kinerja pengukuran laktat sebagai biomarker prognosis sepsis. Studi ini melibatkan 60 orang dari total 162 orang yang disaring. Rata-rata usia adalah 48,4 tahun, dengan mortalitas tertinggi terjadi pada rentang usia 41 hingga 60 tahun. Dari total 60 peserta, 34 (56,6%) adalah pria, dengan saluran pernapasan sebagai sumber infeksi sepsis yang paling umum (36,67%). Dalam studi tersebut, 46 pasien selamat sementara 14 pasien meninggal. Rata-rata kadar laktat pada saat masuk adalah 3,1 mmol/L pada pasien

yang selamat dan 4 mmol/L pada pasien yang meninggal, sedangkan skor APACHE II adalah 9 dan 12,36, serta skor SOFA adalah 3,63 dan 7,79, masing-masing pada pasien yang selamat dan yang meninggal. Kadar laktat serum dan skor prognosis dibandingkan antara kelompok pasien yang selamat dan yang meninggal, dan perbedaan dalam akurasi diagnostik ditemukan secara statistik signifikan.³⁰

Studi yang dilakukan oleh Hagrais *et al.* pada tahun 2024 juga menunjukkan signifikansi pengukuran kadar laktat pada pasien kritis dengan hipotensi. Rata-rata konsentrasi laktat pada admisi adalah 1,79 mmol/L untuk pasien *survivor*, dan 2,65 mmol/L. Setelah 24 jam, konsentrasi laktat darah rata-rata (diukur dalam mmol/L) tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Selain itu, kadar laktat darah pada 48 jam menunjukkan penurunan pada pasien yang selamat, dibandingkan dengan pasien yang meninggal. Namun, perbedaan ini tidak signifikan secara statistik ($p = 0,342$). Setelah 72 jam, pasien *survivor* menunjukkan penurunan kadar laktat darah yang signifikan, dibandingkan dengan pasien *non-survivor* (1,86 vs 2,15, $p = 0,023$).¹⁰

2.4. RASIO LAKTAT/ALBUMIN PADA SYOK SEPSIS

2.4.1. Kadar Albumin pada Sepsis

Albumin merupakan *negative acute-phase protein* yang konsentrasinya dalam darah menurun selama kondisi inflamasi, termasuk sepsis. Hal ini berbeda dengan protein fase akut positif yang mengalami peningkatan selama inflamasi.^{13,15} Sebagai protein yang paling melimpah dalam plasma, albumin memiliki peran penting dalam menjaga tekanan onkotik untuk keseimbangan cairan dalam pembuluh darah.³¹ Penurunan kadar albumin dapat menyebabkan ketidakseimbangan cairan, seperti edema.^{17,32} Selain itu, albumin juga berfungsi sebagai protein pembawa yang

mengangkut hormon dan berbagai zat, serta memiliki fungsi antioksidan, imunomodulator, dan antikoagulan. Rendahnya kadar albumin (hipoalbuminemia) sering dikaitkan dengan kerapuhan tubuh, tingginya kerentanan terhadap stres, dan ketidakstabilan homeostasis.^{31,33}

Pada sepsis, fase inflamasi akut terjadi dalam 12–48 jam pertama dan ditandai dengan pelepasan mediator inflamasi yang memengaruhi berbagai proses metabolik, termasuk sintesis protein oleh hepatosit. Respons inflamasi terhadap hepatosit mengakibatkan penurunan produksi albumin, yang menjadi salah satu alasan albumin digolongkan sebagai protein fase akut negatif. Dalam fase akut sepsis atau trauma, kadar albumin dapat menurun hingga 10–15 g/L dalam minggu pertama. Puncak penurunan kadar albumin terjadi pada hari ke-2 hingga ke-4 setelah inflamasi, dan kadar ini akan terus menurun hingga fase resolusi inflamasi pada hari ke-4 hingga ke-7.³⁴

Penurunan kadar albumin dalam sepsis disebabkan oleh beberapa mekanisme utama. Pertama, penurunan sintesis albumin di hati akibat pengaruh mediator inflamasi, seperti sitokin, yang menghambat produksi albumin oleh hepatosit.^{15,16,32} Kedua, terjadi peningkatan katabolisme albumin sebagai respons terhadap tingginya kebutuhan metabolik selama sepsis, yang mencakup kebutuhan energi dan protein yang meningkat.^{15,31,34} Ketiga, kondisi sepsis memicu kebocoran kapiler akibat peningkatan permeabilitas vaskular, sehingga albumin keluar dari pembuluh darah ke jaringan sekitarnya. Selain itu, stres oksidatif yang terjadi selama sepsis turut mempercepat kerusakan albumin.^{15,32,33}

Penurunan kadar albumin tidak hanya mencerminkan tingkat keparahan respon inflamasi tetapi juga menjadi indikator prognostik yang penting pada sepsis. Hipoalbuminemia telah terbukti berhubungan dengan luaran klinis yang buruk,

termasuk peningkatan mortalitas dan morbiditas. Rendahnya kadar albumin merupakan prediktor independen dari risiko kematian yang lebih tinggi, baik pada pasien sepsis maupun pada pasien dengan infeksi aliran darah yang didapat. Selain itu, kadar albumin yang rendah memiliki korelasi dengan tingkat keparahan penyakit yang diukur menggunakan skor APACHE II dan SOFA, yang merupakan alat penilaian standar untuk kondisi pasien kritis.^{16,32,35}

2.4.2. Pengukuran Rasio Laktat/Albumin sebagai Biomarker pada Syok Sepsis

Rasio Laktat/Albumin atau *Lactate-Albumin Ratio* (LAR) merupakan rasio antara kadar laktat terhadap albumin dalam darah. LAR dihitung dengan cara membagi kadar laktat dengan kadar albumin. Sebagian besar penelitian menghitung rasio ini dengan menggunakan satuan laktat dalam mmol/L dan albumin dalam g/L atau g/dL.^{15,31} Beberapa studi telah membuktikan LAR sebagai biomarker yang baik dalam memprediksi mortalitas pada syok sepsis. LAR juga memiliki beberapa keuntungan seperti hemat biaya, mudah dilakukan, dan dapat digunakan pada kondisi keterbatasan sumber daya.³⁶

Dasar fisiologis dari rasio Laktat/Albumin terletak pada bagaimana kedua marker ini terpengaruh oleh mekanisme yang berbeda selama sepsis dan penyakit kritis lainnya. Produksi laktat meningkat akibat disfungsi sel, hipoperfusi jaringan, dan peningkatan glikolisis anaerob. Sepsis menyebabkan hipoksia jaringan yang memicu metabolisme anaerob dan menghasilkan laktat dalam jumlah besar. Hiperlaktatemia, atau peningkatan kadar laktat yang signifikan, dikenal sebagai prediktor independen mortalitas pada pasien dengan kondisi kritis. Laktat juga berfungsi sebagai biomarker pengganti untuk mendeteksi perkembangan disfungsi multiorgan pada pasien sepsis serta luaran klinis yang buruk. Sementara itu, albumin adalah protein fase akut negatif yang kadarnya menurun sebagai respons terhadap

inflamasi. Molekul inflamasi dan sitokin menghambat produksi albumin oleh hati, sehingga kadar albumin menurun selama fase inflamasi.^{31,35,36}

Rasio Laktat/Albumin menggabungkan kedua marker ini, yang masing-masing secara independen berhubungan dengan mortalitas, dengan mempertimbangkan mekanisme yang berbeda yang memengaruhi perubahan kadarnya.^{14,36} Kombinasi ini meningkatkan akurasi prediksi terhadap prognosis yang buruk. LAR mencerminkan perubahan terbalik yang dihasilkan oleh dua mekanisme berbeda dan oleh karena itu dianggap lebih akurat dalam memprediksi luaran pasien kritis, khususnya pada kondisi syok septik. Selain itu, LAR dapat menggambarkan status oksigenasi jaringan dalam kondisi inflamasi dan mencerminkan fenomena patofisiologis yang mendasari penyakit. Dengan mencerminkan pola perubahan kadar laktat yang meningkat dan albumin yang menurun pada sepsis, LAR dapat menjadi alat prognostik yang lebih andal. Kombinasi kedua marker ini memungkinkan penilaian yang lebih akurat terhadap kondisi fisiologis pasien dan tingkat keparahan penyakit.^{14,17,33}

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa rasio Laktat/Albumin yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien dengan sepsis dan syok septik. Studi menunjukkan bahwa pasien yang tidak bertahan hidup memiliki LAR yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang selamat. LAR juga ditemukan sebagai prediktor yang lebih baik untuk mortalitas selama perawatan di rumah sakit dibandingkan dengan penggunaan laktat saja pada pasien sepsis. Meskipun kadar laktat serum dan albumin serum secara individual memiliki nilai prediktif terhadap mortalitas pada pasien sepsis dan kondisi kritis, kombinasi rasio laktat/albumin (L/A) memberikan prediksi yang lebih unggul dibandingkan marker tunggal.^{15,16,35} Studi yang dilakukan oleh Kabra *et al.* (2023), menilai efikasi rasio L/A sebagai marker

prognosis sepsis. Studi tersebut melaporkan bahwa nilai L/A yang lebih tinggi berkaitan secara signifikan dengan kematian. Nilai median L/A antara pasien yang prognosis baik dibandingkan dengan kelompok pasien yang meninggal adalah 0,64 dan 1,27 secara berurutan.³⁵

Baihaqi *et al.* (2023), melakukan studi *meta-analysis* mengevaluasi nilai prognostik dari rasio L/A sebagai prediktor mortalitas pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Nilai L/A yang lebih tinggi berkaitan peningkatan mortalitas pada sepsis dan syok sepsis, dengan OR 1.49 (95% CI 1.37-1.62); $p < 0.001$.¹⁵ Shadvar *et al.* (2022), mengevaluasi nilai prognostik rasio L/A dibandingkan dengan laktat dan klirens laktat dalam memprediksi luaran pada pasien syok sepsis. Studi tersebut membandingkan rasio L/A dengan luaran primer, dalam hal ini mortalitas, atau luaran sekunder seperti *length of stay*, durasi ventilasi mekanikal, kebutuhan *renal replacement therapy* (RRT) dan durasi penggunaan vasopressor pada saat *baseline*, 6 jam, dan 24 jam paska rekognisi syok sepsis. Rasio L/A memiliki performa prognostik yang baik, dengan AUC 0.917, 95% CI 0.861–0.956, $P < 0.001$.¹⁴

Studi yang dilakukan oleh Chebl *et al.* (2020) menunjukkan bahwa LAR merupakan prediktor yang lebih baik untuk mortalitas dalam perawatan rumah sakit dibandingkan laktat saja pada pasien sepsis. Hal ini dibuktikan dengan nilai AUC untuk LAR sebesar 0,65, sedangkan AUC untuk laktat hanya mencapai 0,60 ($p < 0,0001$).³⁷ Penelitian lain oleh Krishnamurthy *et al.* (2024) juga mendukung temuan ini, menunjukkan bahwa LAR memiliki kinerja prognostik yang lebih unggul untuk memprediksi mortalitas di rumah sakit pada pasien sepsis dibandingkan dengan laktat atau albumin saja. Dalam penelitian ini, LAR serum tercatat meningkat secara signifikan pada hari ke-3 sepsis dan berkaitan erat dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi ($p < 0,001$). Rasio antara kadar laktat serum terhadap albumin serum

sebesar 0,58 atau lebih dianggap sebagai peningkatan yang signifikan. Selain itu, nilai AUC untuk LAR tercatat sebesar 0,752 pada hari pertama dan meningkat menjadi 0,944 pada hari ketiga, dengan kedua nilai tersebut menunjukkan signifikansi yang tinggi ($p < 0,001$).³⁸

Nilai *cut-off* optimal LAR untuk membedakan pasien yang bertahan hidup dan tidak bertahan hidup bervariasi antar studi. Beberapa penelitian menyarankan nilai *cut-off* sebesar 0,115^{34,35}, sementara yang lain melaporkan nilai sebesar 0,96, 1,23, atau 1,32.^{13,35} Secara umum *cut-off* peningkatan rasio $> 0,878$ meningkatkan risiko kematian sebanyak 3,43 kali lipat.³² Selain memprediksi mortalitas pada pasien syok sepsis, rasio Laktat/Albumin juga ditemukan berhubungan dengan kebutuhan penggunaan vasopressor, meningkatkan risiko *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), gangguan aliran darah mikrovaskular, dan *length of stay* perawatan intensif pada pasien sepsis.^{32,33,35}

2.5. HUBUNGAN PLASMA RENIN DENGAN KREATININ PADA SYOK SEPSIS

Korelasi antara kadar renin plasma dan kadar kreatinin serum pada pasien dengan kondisi syok mencerminkan mekanisme patofisiologis fundamental yang mendasari *acute kidney injury* (AKI) serta aktivasi sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS). Pada keadaan syok akut, termasuk syok sepsis, RAAS akan teraktivasi sebagai respons kompensatorik terhadap hipoperfusi ginjal yang terdeteksi oleh tubuh. Aktivasi ini memicu peningkatan kadar renin plasma, yang kemudian berperan dalam mempertahankan perfusi organ melalui vasokonstriksi sistemik dan regulasi retensi natrium serta cairan.³⁹ Peningkatan ini menunjukkan adanya mekanisme kompensasi yang berupaya memulihkan perfusi ginjal melalui vasokonstriksi dan retensi natrium.^{7,40,41}

Penelitian menunjukkan bahwa kadar renin plasma sangat relevan dalam menilai derajat gangguan fungsi ginjal selama fase syok. Pada pasien kritis, aktivitas renin yang tinggi terbukti berhubungan signifikan dengan peningkatan kadar kreatinin serum, yang menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal sangat erat kaitannya dengan aktivasi RAAS.^{9,39} Studi lain menunjukkan bahwa kadar renin dapat menjadi prediktor mortalitas yang lebih kuat dibandingkan marker konvensional seperti laktat.^{7,42} Pada pasien dengan sepsis, respons kadar renin dan kreatinin menunjukkan variasi yang bermakna sesuai dengan derajat keparahan penyakit dan status hemodinamik. Peningkatan kadar kreatinin umumnya merupakan salah satu indikator awal terjadinya gangguan fungsi ginjal, dan kadar tersebut dapat mencapai puncaknya pada fase awal sepsis, mencerminkan beban fisiologis yang signifikan terhadap ginjal selama fase akut.⁴³ Selain itu, penurunan volume intravaskular dan hipotensi sistemik yang sering menyertai sepsis berperan dalam memicu peningkatan kadar renin plasma sebagai mekanisme kompensatorik tubuh untuk memulihkan tekanan darah dan mempertahankan laju filtrasi glomerulus.^{7,40,41}

Interaksi antara renin plasma dan kreatinin serum juga dapat dipengaruhi oleh penggunaan vasopresor. Pada kondisi syok, vasodilatasi sistemik sering diatasi dengan terapi vasopresor yang bertujuan untuk memulihkan tekanan arteri rata-rata dan perfusi ginjal. Terapi ini dapat memodifikasi kadar renin maupun kreatinin tergantung pada status cairan pasien..^{7,40,41} Penelitian terbaru menyoroti renin sebagai biomarker potensial untuk menilai kecukupan perfusi dan sebagai indikator prognostik hasil klinis pada populasi pasien kritis.^{7,9}

2.6. HUBUNGAN LAKTAT DENGAN KREATININ PADA SYOK SEPSIS

Mekanisme korelasi antara laktat dan kreatinin pada konteks syok sepsis bersifat kompleks dengan melibatkan respons metabolik serta perubahan fungsi ginjal yang muncul akibat infeksi sistemik berat. Peningkatan kadar laktat menunjukkan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen jaringan, sehingga berkorelasi dengan luaran klinis yang buruk pada pasien sepsis. Sementara itu, kreatinin merupakan produk samping metabolisme otot yang difiltrasi oleh ginjal, yang digunakan sebagai indikator standar fungsi ginjal, dan kadarnya dapat meningkat pada AKI yang sering terjadi pada pasien sepsis. Studi oleh Bhandari et al. melaporkan bahwa kadar laktat dapat menjadi kurang reliabel sebagai indikator perfusi pada pasien dengan disfungsi hati atau ginjal, karena penurunan kapasitas klirens memengaruhi interpretasi nilai laktat tersebut.⁴⁴

Kompleksitas ini semakin meningkat pada kondisi insufisiensi hepatic, di mana kadar laktat awal berkorelasi dengan mortalitas yang lebih tinggi, namun keberadaan gangguan fungsi ginjal dapat memperburuk akurasi interpretasi tersebut.⁴⁵ Pada pasien dengan CKD, peningkatan laktat dapat bertahan lebih lama akibat klirens yang menurun, sehingga menurunkan validitas laktat sebagai prediktor luaran klinis.⁴⁴ Selain itu, korelasi antara kadar laktat dan kreatinin juga mencerminkan derajat keparahan penyakit yang melibatkan kombinasi gangguan metabolik dan insufisiensi ginjal. Potensi penggunaan kedua biomarker ini sebagai indikator prognostik diperkuat oleh temuan bahwa *lactate clearance* berkorelasi dengan parameter perfusi ginjal dan indikator fisiologis lain, seperti saturasi oksigen vena sentral dan *base excess*.⁴⁶

Sejumlah studi menunjukkan bahwa *lactate clearance*, yakni penurunan kadar laktat dari waktu ke waktu merupakan indikator penting bagi keberhasilan pemulihan pada pasien sepsis. Kegagalan menurunkan kadar laktat sering berkaitan dengan

meningkatnya kejadian AKI, sebagaimana ditunjukkan oleh peningkatan kadar kreatinin.⁴⁷ Selain itu, peningkatan akut kadar kreatinin sering menyertai kenaikan laktat tersebut yang menandakan terjadinya AKI yang diperberat oleh syok sepsis.⁴⁸ Selain itu, inflamasi sistemik memiliki peran sentral dalam patofisiologi syok sepsis, dan peningkatan laktat mencerminkan adanya gangguan metabolik yang terkait dengan respons inflamasi tersebut. Asidosis laktat pada kondisi sepsis telah dikaitkan dengan perubahan fungsi hati, yang dapat menurunkan kemampuan klirens laktat dan pada akhirnya memengaruhi fungsi ginjal, sebagaimana tercermin dari peningkatan kreatinin. Pengukuran kadar laktat dan kreatinin penting dalam membantu klinisi menilai prognosis dan menentukan arah tatalaksana pada syok sepsis. Pemantauan kedua biomarker ini memberikan informasi mengenai efektivitas resusitasi, karena poor lactate clearance terbukti berkaitan langsung dengan luaran klinis yang buruk.^{47,49}

2.7. HUBUNGAN RASIO LAKTAT/ALBUMIN DENGAN KREATININ PADA SYOK SEPSIS

Mekanisme yang menghubungkan rasio laktat/albumin (LAR) dengan kadar kreatinin memiliki peran penting dalam memprediksi luaran klinis pada pasien dengan syok sepsis. Peningkatan kadar laktat mencerminkan terjadinya hipoperfusi jaringan dan asidosis metabolik, sedangkan albumin berfungsi sebagai indikator status nutrisi serta inflamasi sistemik, dan mencerminkan respons fisiologis inang terhadap infeksi. Nilai LAR yang tinggi secara konsisten berkorelasi dengan peningkatan risiko mortalitas. Zhao et al. melaporkan bahwa LAR memiliki kemampuan prediktif yang lebih unggul dibandingkan kadar laktat tunggal dalam memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien sepsis, terlepas dari kadar laktat awal maupun status fungsi organ.⁵⁰ Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa LAR efektif dalam membedakan pasien yang

bertahan hidup dan yang tidak bertahan hidup di unit perawatan intensif, sehingga semakin menguatkan penerapannya dalam praktik klinis.⁵¹ Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan LAR sering disertai dengan peningkatan kadar kreatinin, yang mencerminkan perburukan fungsi organ serta meningkatnya risiko mortalitas.^{37,52} Hubungan ini menegaskan adanya hubungan antara asidosis metabolik yang tercermin dari peningkatan laktat dan disfungsi ginjal yang direpresentasikan oleh peningkatan kreatinin.

Interaksi antara laktat, albumin, dan kreatinin pada syok sepsis dapat dipahami melalui mekanisme fisiologis yang saling berkaitan. Pada syok sepsis, respons inflamasi sistemik yang masif meningkatkan permeabilitas vaskular dan menyebabkan hipoalbuminemia, yang selanjutnya menurunkan tekanan onkotik kapiler.^{53,54} Penurunan kadar albumin ini dapat memperburuk hipoperfusi jaringan, sehingga meningkatkan produksi laktat melalui metabolisme anaerob. Secara bersamaan, gangguan perfusi dan inflamasi sistemik yang diperburuk oleh rendahnya kadar albumin berkontribusi pada terjadinya disfungsi ginjal, yang tercermin dari peningkatan kadar kreatinin.⁴⁴

2.8 PERBANDINGAN PLASMA RENIN, LAKTAT, DAN RASIO LAKTAT/ALBUMIN SEBAGAI BIOMARKER PREDIKTOR LUARAN PASIEN SYOK SEPSIS

Beberapa studi telah melaporkan bahwa penggunaan biomarker rasio laktat/albumin memiliki kemampuan prediktor yang lebih baik dibandingkan hanya serum laktat atau albumin sendiri. Studi yang dilakukan oleh Shadvar *et al.* (2022) mengevaluasi nilai prognostik antara rasio L/A dibandingkan dengan laktat dan klirens laktat terhadap prediksi luaran pasien syok sepsis. Studi multi-center ini menemukan bahwa biomarker

terbaik untuk prediksi mortalitas merupakan klirens laktat pada saat 24 jam, rasio L/A pada sat 6 jam dan kadar laktat pada 24 jam dengan (AUC 0.963, 95% CI 0.918–0.987, $P < 0.001$), (AUC 0.917, 95% CI 0.861–0.956, $P < 0.001$), dan (AUC 0.904, 95% CI 0.845–0.946, $P < 0.001$ secara berurutan. Secara garis besar, studi tersebut melaporkan klirens laktat 24 jam memiliki performa terbaik terhadap prediktor mortalitas dan durasi penggunaan vasopressor. Sedangkan rasio L/A dilaporkan memiliki performa yang terbaik untuk prediksi luaran sekunder seperti *length of stay*, durasi ventilasi mekanik, dan kebutuh *renal replacement therapy*.¹⁴

Studi lainnya yang dilakukan oleh Kabra *et al.* (2023) membandingkan antara penggunaan laktat dan albumin secara individual dengan rasio L/A sebagai prediktor mortalitas dan *length of stay* pasien sepsis. Studi tersebut melaporkan bahwa rasio L/A lebih memiliki performa yang baik sebagai biomarker prediktor dibandingkan dengan albumin atau laktat secara individual, dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 88%.³⁵ Apabila dibandingkan dengan plasma renin, ketiga parameter laboratorium baik plasma renin, laktat dan rasio L/A dilaporkan memiliki kinerja yang baik sebagai prediktor pada kasus sepsis dan syok sepsis. Akan tetapi terdapat beberapa studi yang membandingkan kemampuan biomarker antara plasma renin dengan kinetik laktat, baik diukur secara individual maupun dengan rasio. Seperti studi yang dilakukan oleh Jeyaraju *et al.* (2022) kemiringan grafik perubahan kinetik konsentrasi renin berhubungan secara independent dengan mortalitas pasien, sedangkan konsentrasi laktat tidak demikian. Meskipun tidak ada perbedaan signifikan dalam kinerja renin dan laktat ketika memeriksa nilai absolut masing-masing laboratorium, laju perubahan positif dalam konsentrasi renin, tetapi bukan konsentrasi laktat, selama 72 jam terkait dengan mortalitas di rumah sakit. Untuk setiap peningkatan satu unit dalam kemiringan ln-renin, kemungkinan kematian meningkat 10 kali lipat. Kadar renin yang lebih dari 40 pg/mL, tetapi tidak kadar laktat yang lebih dari

2 mmol/L, terkait dengan mortalitas di rumah sakit. Temuan ini menunjukkan bahwa kinetika plasma renin mungkin lebih unggul dibandingkan kinetika laktat dalam memprediksi mortalitas pada pasien hipotensi yang kritis.⁸

Hasil yang sama juga diperoleh oleh studi yang dilakukan oleh Gleeson *et al.*, (2019). Terdapat perbedaan yang signifikan dalam laju perubahan renin seiring waktu antara penyintas dan non-penyintas, tetapi tidak ada perbedaan signifikan untuk laktat. Kadar renin maksimum terbukti signifikan dalam memprediksi mortalitas ICU (luas area dibawah kurva 0,80; $p = 0,04$), sementara kadar laktat maksimum tidak (luas area dibawah kurva 0,70; $p = 0,17$).⁹ Sedangkan pada studi yang dilakukan oleh Lesnik *et al.* (2022), melaporkan hasil yang berbeda. Peningkatan laktat adalah salah satu kriteria untuk mendiagnosis syok septik, dan merupakan hasil dari, serta penanda, hipoksia jaringan. Pada studi *cohort*-nya, laktat mengungguli renin, yang merupakan penanda hipoperfusi jaringan, serta skor SOFA dan APACHE II, sebagai indikator syok septik pada penilaian hari pertama. Namun, pada hari ketiga, renin dan laktat sama-sama efektif sebagai penanda syok septik. Baik kadar laktat yang tinggi maupun penurunan klirens laktat telah diprediksi sebagai indikator mortalitas. Namun, dalam studi ini, konsentrasi laktat tidak berbeda signifikan antara penyintas dan non-penyintas, berbeda dengan renin.²⁶

Studi yang dilakukan oleh Lee *et al.* (2024) menilai akurasi plasma renin sebagai modalitas diagnostik dibandingkan dengan laktat melalui studi multicenter yang melibatkan 117 pasien syok sepsis. *Area under the curve* (AUC) untuk aktivitas renin awal, konsentrasi renin, dan konsentrasi laktat dalam memprediksi mortalitas 28 hari adalah masing-masing 0,66 (CI 95%, 0,55-0,77), 0,63 (CI 95%, 0,52-0,75), dan 0,65 (CI 95%, 0,53-0,77). Pada 24 jam, AUC-nya adalah 0,74 (CI 95%, 0,62-0,86), 0,70 (CI 95%, 0,56-0,83), dan 0,67 (CI 95%, 0,54-0,79). Konsentrasi renin dan

aktivitas renin mengungguli konsentrasi laktat awal dalam memprediksi gangguan ginjal akut dalam 14 hari. AUC untuk konsentrasi renin dan laktat adalah 0,71 (CI 95%, 0,61-0,80) dan 0,57 (CI 95%, 0,46-0,67), masing-masing ($P=0,030$). AUC untuk aktivitas renin (0,70; CI 95%, 0,60-0,80) juga lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi laktat ($P=0,044$).⁵⁵