

**HUBUNGAN KADAR ASAM LAKTAT DENGAN LAMA RAWAT,
KEPARAHAN, DAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS YANG DIRAWAT DI RSU
DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Almira Pramadhani

NIM : 165070101111050

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN KADAR ASAM LAKTAT DENGAN LAMA RAWAT,
KEPARAHAN, DAN MORTALITAS PASIEN SEPSIS
DI RSU DR. SAIFUL ANWAR MALANG

Oleh :

Almira Pramadhani

NIM 165070101111050

Telah diuji pada

Hari : Senin

Tanggal : 21 Oktober 2019

dan dinyatakan lulus oleh :

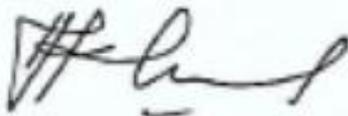
Penguji-I



dr. Reyhan Andika Firdausi, Sp.F

NIP. 2013096812281001

Pembimbing-I/Penguji-II,



dr. Novi Khila Firani, M.Kes., Sp.PK

NIP. 197611022003122001

Pembimbing-II/Penguji-III,



dr. Muhammad Anshory, Sp.PD

NIP. 196707112019031007

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran,



dr. Triwahyu Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP. 196310221995012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Almira Pramadhani

NIM : 165070101111050

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis benar-benar karya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini hasil plagiat karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 21 Oktober 2019

Yang membuat pernyataan,

Almira Pramadhani

NIM. 165070101111050

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat-Nya selama berproses di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tugas akhir dengan judul “Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Lama Rawat, Keparahan, dan Mortalitas Pasien Sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang” dengan lancar.

Penulisan tugas akhir ini ditujukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran dan membantu perkembangan ilmu kedokteran, terutama dalam bidang penyakit dalam.

Dalam penyusunan dan penulisan tugas akhir ini, tidak terlepas dari bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak, sehingga dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat :

1. Dr. dr. Wisnu Barlianto, SpA, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
2. dr. Triwahju Astuti, MKes, SpP(K), selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
3. dr. Novi Khila Firani, MKes, SpPK, selaku dosen pembimbing pertama, yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam membimbing dan mengarahkan saya selama proses pengerjaan tugas akhir ini.
4. dr. Muhammad Anshory, SpPD selaku dosen pembimbing kedua, yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam membimbing dan mengarahkan saya selama proses pengerjaan tugas akhir ini.
5. dr. Reyhan Andika Firdausi, SpF selaku penguji saat seminar hasil, atas dedikasi, arahan dan saran-sarannya.

6. Kedua orang tua saya, dr. Ery Olivianto, SpA dan dr. Agustin Iskandar, MKes, SpPK, yang senantiasa tulus mendoakan saya, mengajari saya, dan menemani saya dengan penuh kasih sayang semenjak saya kecil hingga dapat melangkah sejauh ini.
7. Adik-adik saya. Faza Fauzan Adhima, Rahma Rizqi Alhayya, dan Fathan Fauzan Abdillah yang selalu menjadi motivasi saya untuk tidak pernah menyerah dalam menuntut ilmu.
8. Sahabat-sahabat saya Azizah, Marshandyar, Clarisa, Nadya, Amalda, dan Rivaldo yang selalu ada untuk menghibur dan memberi saya dukungan dalam segala hal selama perkuliahan.
9. Sahabat-sahabat saya Dewi, Ferine, Hanna, dan Tasya yang tidak pernah lelah menasehati saya dalam setiap langkah yang saya buat.
10. dr. Yenny Ayu dan dr. Deasy, selaku PPDS PK yang senantiasa membantu saya, serta teman-teman kelompok sepsis, Yoga, Ririn, Fadiyah, Ogan, Desy, dan Salman yang selalu kooperatif dan saling mendukung satu sama lain selama pengambilan data hingga pengerjaan tugas akhir.
11. Teman-teman di sekolah menengah, Ahadiyah, Nailah, Arini, Firza, Nisa, dan Rifka atas dukungan, motivasi, dan semangatnya.
12. Teman-teman Pendidikan Dokter angkatan 2016 atas dukungannya

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan hanya milik Allaah SWT.

Malang, 21 Oktober 2019

Penulis

ABSTRAK

Pramadhani, Almira. 2019. “**Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Lama Rawat, Keparahan, dan Mortalitas Pasien Sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang**” Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing (1) dr. Novi Khila Firani, MKes, SpPK Pembimbing (2) dr. Muhammad Anshory, SpPD.

LATAR BELAKANG : Sepsis merupakan penyebab kematian terbanyak ke-11 di seluruh dunia. Kejadian sepsis di seluruh dunia mencapai 27.000.000 orang dalam satu tahun, dan terus meningkat setiap tahunnya. Dari angka tersebut, 800.000 meninggal, sedangkan sisanya mengalami komplikasi jangka panjang. Pada sepsis terjadi rangkaian respons inflamasi sistemik yang tidak teratur. Pada syok septik, terjadi gangguan hemodinamik yang menyebabkan peningkatan kadar asam laktat. TUJUAN : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar asam laktat dengan lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis. METODE : Observasional analitik dengan pendekatan kohort. Metode sampling yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Analisis data yang dilakukan adalah uji beda dengan *Mann Whitney*, uji korelasi Spearman untuk parameter keparahan dan mortalitas terhadap asam laktat dan uji korelasi Pearson untuk parameter lama rawat terhadap asam laktat. Selanjutnya dilakukan uji prognosis dengan tabel 2x2. HASIL : Didapatkan 35 pasien sepsis. Hasil uji beda ditemukan terdapat perbedaan kadar asam laktat berdasarkan keparahan pasien sepsis ($p = 0,021$), dengan pasien syok sepsis memiliki kadar asam laktat yang lebih tinggi, akan tetapi tidak terdapat perbedaan kadar asam laktat berdasarkan mortalitas pasien sepsis ($p = 0,915$). Hasil uji korelasi menunjukkan terdapat hubungan yang lemah antara kadar asam laktat dengan keparahan pasien sepsis ($r = 0,395$, $p = 0,019$), dan tidak terdapat hubungan antara kadar asam laktat dengan mortalitas pasien sepsis ($r = 0,018$, $p = 0,917$) dan lama rawat pasien sepsis ($r = -0,346$, $p = 0,298$). Berdasarkan analisis *relative risk*, kadar asam laktat *cut-off* 3,4 mmol/L dapat menjadi prediktor terjadinya syok septik (RR 4,235, IK 95%, 1,044 – 17,184; $p = 0,027$). KESIMPULAN : Kadar asam laktat memiliki hubungan lemah dengan keparahan pasien sepsis, akan tetapi tidak memiliki hubungan dengan mortalitas dan lama rawat pasien sepsis.

Kata kunci : Sepsis, Lama Rawat, Keparahan, Mortalitas, Asam Laktat

ABSTRACT

Pramadhani, Almira. 2019. **“The Relationship Between Lactic Acid Level with Length of Stay, Severity, and Mortality Among Sepsis Patients in Saiful Anwar General Hospital Malang”** Final Assignment, Medical Doctor, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisor (1) dr. Novi Khila Firani, MKes, SpPK Supervisor (2) dr. Muhammad Anshory, SpPD.

BACKGROUND : Sepsis is the 11th most common cause of death worldwide. Sepsis incidence worldwide reaches 27.000,000 people in a year, and continues to increase every year. From these number, 800.000 death, while the rest had a long term complications. In sepsis there is a series of irregular systemic inflammatory responses. In septic shock, there is a hemodynamic disturbances which causes an increase in lactic acid levels. **OBJECTIVES :** This study aims to determine the correlations of lactic acid levels with length of stay, severity, and mortality of sepsis patients. **METHODS :** The sampling method used was consecutive sampling. Data analysis was performed using a comparative test Mann Whitney, the Spearman correlation test for the severity and mortality parameters to lactic acid levels and the Pearson correlation test for the length of stay parameters to lactic acid levels. Then the prognostic test is performed with a 2x2 table. **RESULTS :** Thirty five sepsis patients were obtained. Comparative test results showed that there were differences in levels of lactic acid based on the severity of sepsis patients ($p = 0.021$), with septic shock patients have a higher lactic acid level, but there was no difference in lactic acid levels based on the mortality of sepsis patients ($p = 0.915$). Correlation test results showed that there was a correlation between lactic acid levels with the severity of sepsis patients ($r = 0.395$, $p = 0,019$), and there were no correlations between lactic acid levels with the mortality of sepsis patients ($r = 0.018$, $p = 0,917$) and length of stay in sepsis patients ($r = -0,346$, $p = 0,298$). Based on a relative risk analysis, cut-off levels of lactic acid 3.4 mmol/L could be a predictor of septic shock (RR 4.235, 95% CI, 1.044-17.184; $p = 0.027$). **CONCLUSIONS :** Lactic acid level have a weak correlation with the severity of sepsis patients, but does not have correlations with mortality and length of stay of sepsis patients.

Keywords: Sepsis, Length of Stay, Severity, Mortality, Lactic Acid

DAFTAR ISI

Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	Error! Bookmark not defined.
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak.....	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
Bab I Pendahuluan	2
1.1. Latar Belakang Masalah	2
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Akademik	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
Bab 2 Tinjauan Pustaka.....	5
2.1. Sepsis.....	5
2.1.1. Definisi Umum	5
2.1.2. Epidemiologi.....	5
2.1.3. Patogenesis	7
2.1.4. Manifestasi Klinis.....	10
2.1.5. Diagnosis.....	11
2.1.6. Prognosis.....	16
2.2. Asam Laktat.....	17
2.2.1. Definisi	17
2.2.2. Metabolisme Laktat.....	18

2.2.3 Asidosis Laktat.....	18
2.2.4. Peran asam laktat dalam prognosis sepsis	20
Bab 3 Kerangka Konsep Dan Hipotesis Penelitian	22
3.1 Kerangka Konsep.....	23
3.2 Hipotesis Penelitian.....	24
Bab 4 Metode Penelitian.....	25
4.1 Rancangan Penelitian	25
4.2 Populasi dan Subjek Penelitian	25
4.2.1 Populasi	25
4.2.2 Subjek	25
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	26
4.4 Variabel Penelitian	27
4.5 Instrumen Penelitian	27
4.6 Definisi Operasional.....	27
4.7 Prosedur Penelitian.....	28
4.7.1 Alur Penelitian.....	28
4.8 Analisis Data	29
4.9 Jadwal Kegiatan	30
Bab 5 Hasil Penelitian Dan Analisis Data	32
5.1 Hasil Penelitian.....	32
5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	32
5.1.2 Distribusi Kadar Asam Laktat berdasarkan Lama Rawat	33
5.1.3 Nilai Kadar Asam Laktat berdasarkan Keparahan.....	33
5.1.4 Nilai Asam Laktat berdasarkan Mortalitas.....	34
5.2 Analisis Hasil Pemeriksaan Kadar Asam Laktat.....	35
5.2.1 Uji Normalitas Data	35
5.2.2 Uji Mann-Whitney.....	36
5.2.3 Uji Korelasi Spearman.....	36
5.2.4 Uji Korelasi Pearson	37
5.2.5 Cut-Off dan <i>Relative Risk</i>	37
Bab 6 Pembahasan	39
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	39
6.2 Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Lama Rawat Pasien Sepsis	40

6.3 Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Keparahan Pasien Sepsis.....	41
6.4 Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Mortalitas Pasien Sepsis	43
6.5 Implikasi Hasil Penelitian.....	44
6.6 Keterbatasan Penelitian	44
Bab 7 Penutup.....	46
7.1 Kesimpulan.....	46
7.2 Saran.....	46
Daftar Pustaka	48
Lampiran.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Skor SOFA	13
Tabel 2.2. Skor qSOFA.....	15
Tabel 4.1 Tabel 2x2 untuk Kohort Keparahan.....	29
Tabel 4.1 Tabel 2x2 untuk Kohort Mortalitas.....	30
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	32
Tabel 5.2 Hasil Uji Prognostik.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Algoritma Diagnosis Sepsis.....	12
Gambar 5.1 Grafik distribusi kadar asam laktat berdasarkan lama rawat.....	33
Gambar 5.2 Grafik median(IQR) kadar asam laktat berdasarkan keparahan	34
Gambar 5.3 Grafik median(IQR) kadar asam laktat berdasarkan mortalitas.....	35
Gambar 5.4 Kurva ROC Asam Laktat.....	37

DAFTAR SINGKATAN

PDH	: Piruvat Dehidrogenase
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Responsse Syndrome</i>
NOD2	: <i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2</i>
TLR4	: <i>Toll Like Receptor-4</i>
HIV	: <i>Human Immunodefficiency Virus</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
HLA-DR	: <i>Human Leucocyte Antigen-DR</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
CARS	: <i>Compensatory Anti-inflammatory Reaction Syndrome</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assesment</i>
qSOFA	: <i>quick Sequential Organ Failure Assesment</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
ABG	: <i>Arterial Blood Gas</i>
AG	: <i>Anion Gap</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Sepsis merupakan penyebab kematian terbanyak ke-11 di seluruh dunia. Berdasarkan data *World Health Organization (WHO)* dan *Global Sepsis Alliance* pada *World Sepsis Day 2017*, angka kejadian sepsis di seluruh dunia mencapai 27.000.000 orang dalam satu tahun, dan terus meningkat setiap tahun. Dari angka tersebut, 19.000.000 orang sembuh, dan 800.000 orang berujung kematian (WHO, 2017). *Centers for Disease Control and Prevention* menyebutkan sejak tahun 1999-2014, dari 2.470.666.000 kematian di dunia (6%), sebanyak 22% merupakan kematian akibat sepsis. Selama periode tersebut, kematian akibat sepsis juga menunjukkan peningkatan, yaitu 139.086 kematian pada tahun 1999 menjadi 182.242 kematian pada 2014 (Epstein et al., 2016). Pada tahun 2015, sebuah penelitian yang dilakukan di 3 rumah sakit umum di Indonesia, termasuk RS Dr Ciptomangunkusumo Jakarta, ditemukan 79 kasus sepsis, dengan kejadian paling banyak pada orang dewasa yaitu sebanyak 65 orang, sedangkan pada anak-anak sebanyak 14 orang, dengan infeksi saluran pernafasan akut sebagai gejala yang paling sering menyertai. Angka kejadian sepsis terbukti semakin meningkat, dimana pada tahun 2017, data dari RS Dr Ciptomangunkusumo Jakarta menyebutkan bahwa dari 278 pasien dengan infeksi, 45,32% (126 orang) di antaranya termasuk dalam kriteria sepsis (Sudarmono et al, 2017). Berdasarkan penelusuran rekam medis di RSU Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Januari 2012 – Juni 2013

ditemukan keseluruhan 1.026 kasus sepsis, dan 788 (75,8%) di antaranya meninggal dunia (Asmoro, 2016).

Sepsis didefinisikan sebagai adanya disfungsi organ karena disregulasi respons imun tubuh terhadap adanya infeksi. Respons imun tersebut merupakan respons inflamasi sistemik dengan ketidakseimbangan sekresi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi, sehingga menginisiasi terjadinya berbagai kerusakan jaringan hingga disfungsi organ. Adapun syok septik adalah sepsis yang disertai dengan kegagalan sirkulasi yang berhubungan erat dengan mortalitas pada kejadian sepsis (Singer dan Deutschman, 2016).

Pada syok septik, respons inflamasi sistemik yang semakin tidak teratur akan menyebabkan kerusakan pada berbagai jaringan yang semakin masif. Kerusakan masif pada vaskuler menyebabkan gangguan sirkulasi berupa hipotensi, sehingga tubuh akan jatuh pada kondisi hipoksia (Evans, 2018). Respons inflamasi tersebut juga mengakibatkan kerusakan molekuler, salah satunya adalah menghambat kerja enzim Piruvat Dehidrogenase (PDH) yang dibutuhkan untuk melakukan glikolisis secara aerob. Kedua kondisi tersebut menyebabkan produksi ATP akan didominasi dengan glikolisis anaerob. Hal ini berakibat kadar asam laktat yang merupakan produk metabolit glikolisis anaerob ikut meningkat (Ward dan Levy, 2017).

Apabila terjadi kegagalan fungsi hepar dan ginjal, klirens asam laktat juga akan terhambat. Dalam keadaan normal, kadar asam laktat adalah < 2 mmol/L. Hiperlaktatemia adalah kadar asam laktat $2 - 3,9$ mmol/L, sedangkan asidosis laktat adalah kadar asam laktat > 4 mmol/L (Foucher dan Tubben, 2017). Penelitian oleh Mikkelsen pada tahun 2009 membuktikan bahwa kadar asam

laktat memiliki hubungan dengan angka mortalitas pada sepsis. Dari 830 pasien sepsis, baik dengan syok dan tanpa syok, yang meninggal (425 pasien) secara signifikan memiliki kadar asam laktat yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang berhasil bertahan hidup, sedangkan pasien sepsis dengan syok maupun tanpa syok dengan kadar asam laktat awal < 1 mmol/L seluruhnya berhasil bertahan hidup. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa kadar asam laktat > 2 mmol/L berhubungan erat dengan terjadinya syok septik, yaitu kegagalan kontrol hemodinamik dan kegagalan fungsi organ yang masif (Mikkelsen et al., 2009).

Kadar asam laktat akan sangat membantu menentukan prognosis pasien sepsis, termasuk dalam hal lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis. Seiring dengan meningkatnya kejadian sepsis beserta morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkan, sangat penting dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar asam laktat dengan lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis di RS Dr. Saiful Anwar Malang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar asam laktat dengan lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar asam laktat dengan lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar asam laktat pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
2. Mengetahui lama rawat pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
3. Mengetahui keparahan pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
4. Mengetahui mortalitas pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
5. Mengetahui *relative risk* kadar asam laktat terhadap keparahan pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini dapat menambah informasi dan menjadi referensi untuk pengembangan penelitian selanjutnya mengenai pengaruh kadar asam laktat terhadap lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat digunakan pada praktik klinisi sebagai salah satu cara efektif untuk memprediksi lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis berdasarkan kadar asam laktat, sehingga dapat menentukan kelanjutan terapi pada pasien sepsis.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

2.1.1. Definisi Umum

Sepsis adalah kondisi ketika tubuh merespons infeksi secara berlebihan sehingga berpotensi mencederai jaringan, dan berpotensi menimbulkan kematian serta morbiditas (*World Health Organization*, 2018). Sepsis juga didefinisikan dengan adanya Sindroma Reaksi Inflamasi Sistemik (SIRS) yang disertai infeksi. Adanya SIRS ditandai dengan terjadinya badai sitokin dan kegagalan multi organ. Sepsis apabila tidak segera diobati dengan benar, dapat menimbulkan syok septik, yaitu adanya sepsis disertai hipotensi dengan pemberian vasopressor dan kadar asam laktat >2 mmol/L (Ward dan Levy, 2017).

2.1.2. Epidemiologi

Meskipun sepsis jarang disebutkan dalam *Global Burden of Disease* (GBD), namun dalam laporan terbaru, sepsis disebut sebagai penyebab kematian pada infeksi. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) dan *Global Sepsis Alliance* pada *World Sepsis Day* 2017, angka kejadian sepsis di seluruh dunia mencapai 27.000.000 dalam satu tahun, dan terus meningkat setiap tahun. Dari angka tersebut, 19.000.000 penderita sembuh, 800.000 berujung kematian, sedangkan sisanya mengalami komplikasi jangka panjang. Sepsis juga berperan sebagai salah satu penyebab kematian ibu dan anak (WHO, 2017). Di Indonesia, pada tahun 2015 didapatkan total 79 kasus sepsis di RS Dr Ciptomangunkusumo Jakarta, RS Dr Sardjito Yogyakarta, RS Dr Wahidin

Soedirohusodo. Pada tahun 2017, terjadi peningkatan kasus sepsis di Indonesia, karena hanya di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta saja didapatkan 45 kasus sepsis, belum termasuk 2 rumah sakit umum lain yang ikut didata pada tahun 2015 (Sudarmono et al., 2017). Pada bulan Januari 2012 – Juni 2013, penelusuran rekam medis di RS Saiful Anwar Malang ditemukan keseluruhan 1.026 kasus sepsis, 788 (75,8%) di antaranya meninggal dunia, sedangkan di ICU didapatkan 168 kasus sepsis, dan 78 (46,2%) di antaranya meninggal dunia (Asmoro, 2017).

Pada sebuah penelitian dikatakan bahwa laki-laki memiliki faktor resiko sepsis lebih tinggi dari perempuan, dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 2:1, dan usia rata-rata adalah 65 tahun. Hal ini dikarenakan perempuan memiliki kadar estrogen yang tinggi, yang berpengaruh terhadap perkembangan sel B dan sel T, ukuran organ limfoid, kematian sel limfosit, dan pertahanan terhadap penyakit autoimun (Laios, 2016). Tingginya kadar estrogen pada perempuan juga menyebabkan perempuan memiliki respons inflamasi yang lebih kuat terhadap lipopolisakarida bakteri dibandingkan laki-laki. Respons inflamasi terhadap lipopolisakarida tersebut menyebabkan menurunnya efek vasokonstriksi pembuluh darah terhadap pemberian norepinefrin, sehingga mortalitas sepsis pada perempuan cenderung lebih tinggi. Faktor genetik juga berperan dalam terjadinya sepsis. Apabila terdapat polimorfisme pada gen NOD2 (*Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2*) dan TLR4 (*Toll Like Receptor-4*), maka akan mempengaruhi imunitas bawaan dalam terjadinya bakteremia. Apabila polimorfisme hanya didapatkan dalam gen TLR4, maka akan meningkatkan resiko terjadinya infeksi oleh karena bakteri gram negatif. (Ward dan Levy, 2017)

Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* pada tahun 2016, sumber infeksi pada sepsis paling sering, secara berurutan adalah pneumonia, infeksi saluran kemih, infeksi gastrointestinal, dan infeksi kulit atau jaringan lunak. Bakteri yang paling banyak ditemukan pada kultur darah orang dewasa ≥ 18 tahun adalah *Escherichia coli*, sedangkan pada anak-anak ≥ 1 tahun adalah *Klebsiella spp.*, dan pada bayi < 1 tahun adalah *Enterococcus spp.* Mikroba yang paling sering mengakibatkan mortalitas pada sepsis adalah *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* (Novosad et al., 2016). Hampir seluruh penderita sepsis mempunyai komorbiditas, antara lain keganasan, HIV, obesitas (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$), diabetes mellitus, dan penyakit kardiovaskuler. (Ward dan Levy, 2017).

2.1.3. Patogenesis

Patogenesis sepsis secara umum adalah terjadinya respons imun tubuh berupa inflamasi sistemik yang berlebihan terhadap patogen atau jaringan yang cedera. Respons inflamasi yang berlebihan tersebut akan membuat tubuh melakukan kompensasi dengan immunosupresi. Apabila immunosupresi dan infeksi terjadi terus menerus, maka akan terjadi ketidakseimbangan respons imun yang dapat mengganggu fungsi organ (Ward dan Levy, 2017).

Adanya antigen asing yang masuk ke dalam tubuh akan menstimulasi respons imun, baik respons imun bawaan maupun adaptif. Pada respons imun bawaan, antigen mikroba akan menempel pada reseptor-reseptor, antara lain *toll-like receptor*, reseptor lektin tipe C, atau reseptor sitosol lainnya. Aktifnya reseptor ini akan menginisiasi keluarnya interferon tipe I dan mediator proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), dan Interleukin-6 (IL-6). Pada kondisi sepsis, beberapa reseptor sitosol akan membentuk

kompleks molekul, yaitu inflamosom yang berperan dalam maturasi dan sekresi sitokin yang sangat poten, antara lain Interleukin-1 β (IL-1 β) dan Interleukin-18 (IL-18) (Gotts dan Matthay, 2016). Sitokin-sitokin poten tersebut mengakibatkan terjadinya “badai sitokin”, sehingga membran sel akan ruptur dengan sangat cepat karena aktivasi kematian sel terprogram yang disebut apoptosis (Ward dan Levy, 2017).

Apoptosis sel endotel akan menginduksi serangkaian peristiwa yang terjadi bersamaan, salah satunya adalah peningkatan ekspresi molekul adhesin dan kemokin oleh sel endotel yang dapat meningkatkan permeabilitas endotel pembuluh darah, sehingga terjadi transudasi cairan dan berlanjut menjadi edema jaringan yang meluas. Selain itu, apoptosis sel endotel dapat mengaktivasi molekul pro-koagulasi, yaitu aktivasi komplemen (terutama C5a), platelet, dan fibrinogen, yang secara bersamaan dapat menginduksi terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS). Senyawa ROS akan merusak protein dan DNA mitokondria, sehingga fungsi mitokondria terganggu, menyebabkan kerusakan pada tingkat seluler dan molekuler pada sepsis. Aktivasi platelet yang disertai upregulasi faktor jaringan akan menginduksi imunotrombosis, yaitu mekanisme untuk memperangkap mikroba dalam thrombus (Gotts dan Matthay, 2016).

Terjadinya imunotrombosis menarik leukosit dalam jumlah besar yang semakin mendukung terjadinya koagulasi, sehingga apabila terjadi terus menerus menimbulkan terjadinya Koagulasi Vaskuler Disseminata (Gotts dan Matthay, 2016). Terbentuknya koagulan pada pembuluh darah di berbagai organ tubuh akan mengakibatkan aliran darah yang membawa oksigen dan nutrisi menuju jaringan menurun, sehingga terjadi hipoperfusi jaringan. Apabila jaringan mengalami hipoperfusi yang terus menerus dalam waktu lama, maka dapat

menyebabkan iskemia, yang menjadi awal terjadinya kegagalan fungsi organ multipel pada sepsis (Semeraro dan Ammollo, 2010). Koagulasi pada pembuluh darah juga akan menginduksi vasodilatasi oleh *Nitric Oxide* (NO). Vasodilatasi pembuluh darah yang menyeluruh akan mengakibatkan terjadinya hipotensi, dan menginduksi hipoksia (Evans, 2018). Kerusakan mitokondria disertai dengan hipoksia akan meningkatkan kadar asam laktat melalui mekanisme glikolisis anaerob. Kegagalan fungsi organ yang semakin memberat, terutama pada hepar dan ginjal akan menurunkan klirens asam laktat, sehingga penderita sepsis dapat jatuh pada kondisi hiperlaktatemia (Mikkelsen et al., 2009).

Sebagai bentuk manifestasi respons inflamasi yang berlebihan, maka tubuh akan berusaha melakukan hal yang sebaliknya, yaitu mensekresi mediator anti-inflamasi, salah satunya Interleukin-10 (IL-10), yang dapat mencegah berlanjutnya kegagalan fungsi organ berkembang menjadi syok septik. Namun, karena respons imun yang terjadi berlebihan, maka tubuh juga akan melakukan immunosupresi yang sebanding, hal ini disebut sebagai *Compensatory Anti-inflammatory Reaction Syndrome* (CARS). Tanda khas pada fase ini adalah menurunnya jumlah *Human Leucocyte Antigen-DR* (HLA-DR) hingga kurang dari 30%, sehingga jumlah sitokin proinflamasi (IL-6, IFN- γ , dan TNF- α) ikut menurun hingga kurang dari 10%. Hal ini menyebabkan anergi, yaitu berkurangnya respons imun tubuh untuk melawan patogen (Ward dan Levy, 2017). Pada fase inilah banyak terjadi infeksi sekunder, terutama infeksi bakteri dan jamur. Apabila anergi terus menerus terjadi, maka sel imun dapat mengalami apoptosis, sehingga kemampuan tubuh mengeliminasi infeksi akan menurun (Daniels dan Nutbeam, 2010).

2.1.4. Manifestasi Klinis

Tanda dan gejala sepsis sangat bervariasi, tergantung faktor agen penyebab dan host. Faktor agen penyebab antara lain tempat masuk, virulensi, dan perjalanan penyakit, sedangkan faktor host yaitu imunitas tubuh. Gejala sepsis umumnya tidak spesifik, akan tetapi sangat berhubungan dengan kelainan sistemik (Lever, 2007). Sepsis berpotensi tinggi memberat menjadi sindroma disfungsi organ multipel hingga syok septik pada pasien usia lanjut, penderita diabetes mellitus, kanker, dan granulositopenia. (PAPDI, 2014). Menurut Ward dan Levy pada tahun 2017, berdasarkan perjalanan penyakit, maka manifestasi klinis sepsis dibedakan menjadi :

A. Infeksi Lokal

Sepsis diawali dengan adanya infeksi lokal, yang ditandai dengan adanya demam. Tanda vital pada fase infeksi lokal relatif stabil. Gejala dan tanda yang ditimbulkan umumnya terjadi lokal pada tempat infeksi. Namun, apabila infeksi yang ditimbulkan merupakan bentuk reaktivasi dari mikroba yang laten, maka mortalitas akan lebih tinggi.

B. Sepsis

Apabila infeksi lokal berlanjut menjadi sepsis, maka selain demam, penderita akan menunjukkan gejala konstitusional, seperti malaise. Tanda vital mulai tidak stabil, ditandai dengan adanya demam atau hipotermia, takikardi, dan takipnea. Pada fase ini ekstremitas pasien cenderung teraba hangat, disertai denyut nadi yang masih dalam batas normal, sedangkan kesadaran pasien bervariasi mulai dari sadar hingga gelisah.

C. Sepsis berat

Adanya kegagalan fungsi organ menandakan sepsis sudah memberat dan berpotensi tinggi menjadi syok septik, sehingga prognosis buruk. Kegagalan fungsi organ paling sering menimbulkan sindroma distress pernafasan, koagulasi intravaskuler, gagal ginjal akut, perdarahan usus, gagal hati, disfungsi sistem saraf pusat, dan gagal jantung (PAPDI, 2014). Apabila kegagalan fungsi organ terjadi terus menerus, maka dapat terjadi hipoperfusi jaringan, sehingga pasien menjadi gelisah, terdapat oliguria, asidosis laktat, dan menurunnya saturasi vena sentral. Pada fase ini umumnya tekanan darah pasien masih dalam batas normal.

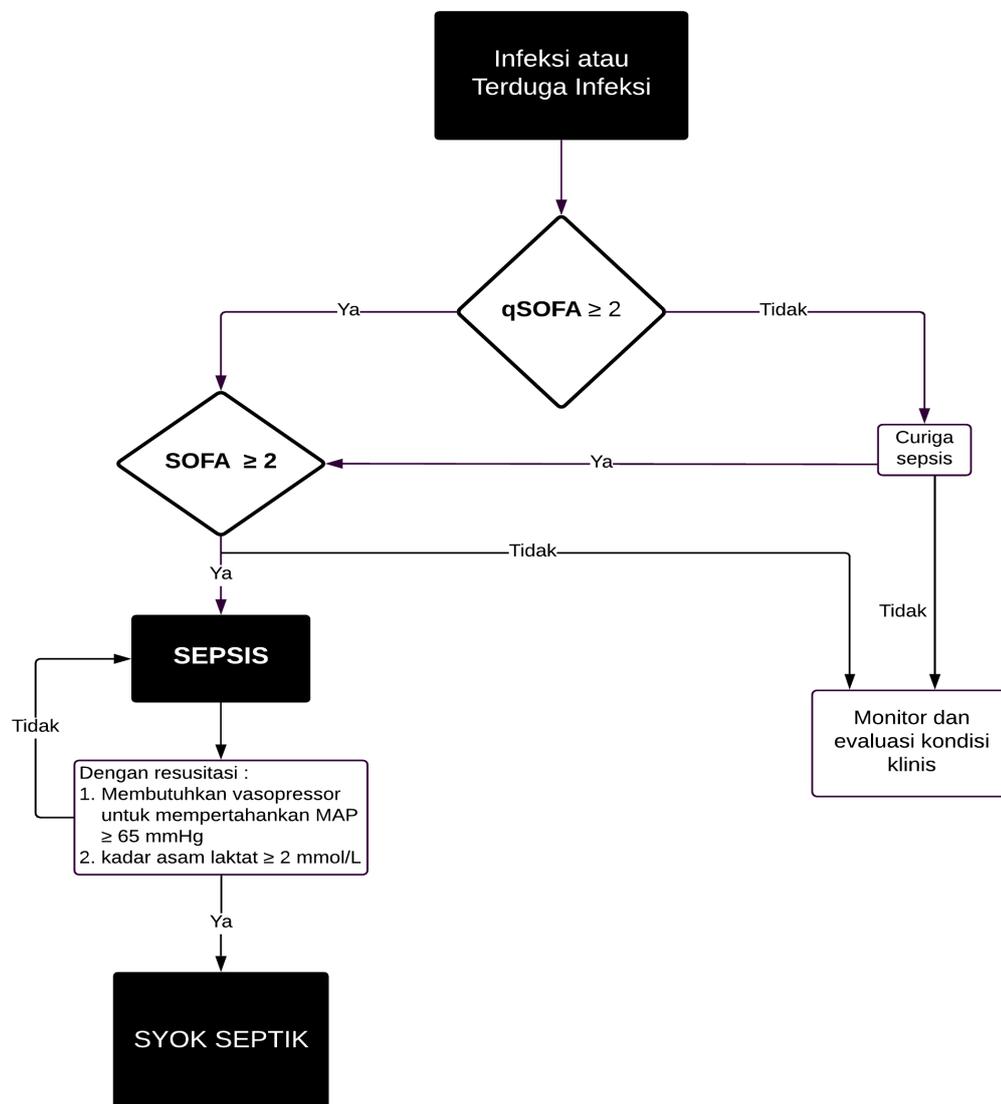
D. Syok septik

Syok septik atau kegagalan sirkulasi akut pada sepsis ditandai dengan adanya hipotensi, yaitu tekanan darah sistolik <90 mmHg, MAP <65 mmHg, dan terjadi penurunan tekanan darah sistolik >40 mmHg dari batas normal. Kesadaran pasien pada syok septik sangat menurun menjadi delirium hingga tidak ada respons sama sekali. Pada fase ini ekstremitas pasien dapat teraba hangat atau dingin. Syok septik akan sangat mengancam jiwa karena gejala yang ditunjukkan adalah *moribound*, yaitu gejala terminal atau gejala mendekati kematian.

2.1.5 Diagnosis

Penegakan diagnosis yang tepat akan sangat mengurangi mortalitas dan morbiditas. Menurut hasil Konsensus Sepsis Internasional Ketiga pada tahun 2016, telah ditetapkan bahwa skor SOFA adalah kriteria diagnosis paling baik

dan sederhana untuk mencerminkan kondisi klinis pasien sepsis, dengan sensitivitas 79,9% dan spesifisitas 78,5% (Ying et al., 2017). Pada konsensus ini juga ditetapkan bahwa pada penderita sepsis minimal harus ditemukan infeksi atau dugaan infeksi disertai dengan skor SOFA lebih dari dua. Untuk menegakkan diagnosis syok sepsis, minimal harus didapatkan skor SOFA ≥ 2 disertai hipotensi dengan pemberian vasopressor dan kadar asam laktat >2 mmol/L (Gambar 2.1) (Singer et al., 2016).



Gambar 2.1 Algoritma Diagnosis Sepsis (Singer et al., 2016)

Skor SOFA dapat menggambarkan adanya kegagalan fungsi organ pada penderita sepsis (Tabel 2.1), sehingga memiliki hubungan yang kuat dengan diagnosis dan mortalitas sepsis. Pasien yang memenuhi kriteria SOFA lebih dari sama dengan dua poin, memiliki resiko mortalitas dua hingga dua puluh lima kali lipat dibanding dengan pasien dengan skor SOFA kurang dari dua. Penggunaan skor SOFA sebagai diagnosis klinis sudah banyak dilakukan dan digunakan sebagai salah satu pemeriksaan rutin di ICU (Marik dan Taeb, 2017).

Tabel 2.1. Skor SOFA (Marik dan Taeb, 2017)

Organ	Skor SOFA				
	0	1	2	3	4
Respirasi PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7)	<100 (13.3)
				Dengan bantuan pernafasan	
Koagulasi Platelet x 10 ³ / mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepar	<1.2	1.2 –	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12.0

Bilirubin mg/dL		1.9			
Kardiovaskular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 atau Dobutamin untuk meningkatkan an MAP	Dopamin 5.1-15 / Epinefrin atau Norepinefrin ≤1 untuk meningkatkan an MAP	Dopamin >15 / Epinefrin atau Norepinefrin > 0.1 untuk meningkatkan MAP
Sistem Saraf Pusat GCS	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	<6
Renal Kreatinin mg/dL,	<1.2	1.2 – 1.0	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9;	>5.0
<i>Urine Output</i> mL/d				<500	<200

Walaupun skor SOFA efektif untuk menggambarkan kegagalan fungsi organ pada penderita sepsis, namun beberapa metode penilaiannya membutuhkan uji laboratorium yang membutuhkan waktu lama, sehingga relatif

mengakibatkan keterlambatan penegakan diagnosis. Maka dalam keadaan yang membutuhkan penanganan segera, dilakukan metode *quick* SOFA (qSOFA) terlebih dahulu, yaitu rangkuman dari tiga aspek skor SOFA (Tabel 2.2). Spesifisitas qSOFA cukup tinggi, akan tetapi sensitivitasnya rendah (sensitivitas 29,7%, spesifisitas 96,1%), sehingga qSOFA tidak dapat berdiri sendiri dalam menegakkan diagnosis sepsis. Resiko terjadinya sepsis meningkat apabila skor qSOFA ≥ 2 , setelah itu perlu dilakukan konfirmasi dengan menghitung skor SOFA untuk menegakkan diagnosis sepsis. Apabila skor SOFA ≥ 2 maka diagnosis sepsis dapat ditegakkan (Singer et al., 2016).

Tabel 2.2. Skor qSOFA (Marik dan Taeb, 2017)

Kriteria qSOFA	Skor
Laju pernafasan ≥ 22 x/menit	1
Penurunan kesadaran	1
Tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg	1

Mendiagnosis sepsis sering kali tidak mudah, karena perbedaan respons imun setiap pasien, terutama pada pasien imunokompromais. Gejala klinis pada pasien sepsis juga sering kali serupa dengan gejala inflamasi kronis dari penyakit non-infeksi. Diagnosis sepsis menggunakan pemeriksaan mikrobiologi juga membutuhkan waktu cukup banyak, sehingga menyebabkan penundaan diagnosis sepsis (Jensen dan Bouadma, 2016). Pemeriksaan mikrobiologi juga

tidak dapat menggambarkan respons inflamasi sistemik pasien sepsis (Nargis et al., 2014). Oleh karena itu, penting untuk mengetahui beberapa biomarker sepsis, sebagai alat diagnosis tambahan yang cepat dan akurat. Selain dapat mendefinisikan adanya sepsis, biomarker juga dapat dijadikan sebagai alat ukur dari progresifitas sepsis (Ward dan Levy, 2017).

Biomarker yang ideal memiliki reproduibilitas yang tinggi, hemat biaya, dapat diukur secara obyektif, dan dapat membedakan antara infeksi dan penyebab dari penyakit lainnya. Kriteria terbaru biomarker yang paling ideal dalam mendiagnosis sepsis adalah *C-Reactive Protein* (CRP) dengan sensitivitas 98,5 % dan spesifisitas 75%, serta Procalcitonin (PCT) dengan sensitivitas 75 % dan spesifisitas 56,5% (Joen dan Ji, 2015). Biomarker lebih dipertimbangkan untuk mengukur derajat keparahan sepsis, dibandingkan untuk mendiagnosis adanya sepsis (Ward dan Levy, 2017).

2.1.6 Prognosis

Prognosis sepsis dapat diukur melalui dua aspek yaitu morbiditas dan mortalitas. Hampir semua pasien sepsis memiliki morbiditas yang tinggi dan berlangsung dalam waktu lama, yaitu selama > 3 bulan. Morbiditas pada pasien sepsis berhubungan dengan komplikasi sepsis secara langsung seperti polineuropati dan penyakit paru-paru kronis, dan tidak langsung seperti stress dan gangguan fungsi kognitif (Winters et al., 2010)

Mortalitas pasien sepsis bervariasi dan sangat ditentukan oleh adanya disfungsi organ. Pada suatu penelitian di Eropa pada tahun 2005, mortalitas pada pasien sepsis tanpa disfungsi organ adalah 26%, sedangkan pasien sepsis dengan disfungsi organ adalah 42%. Pasien dengan syok septik memiliki angka

mortalitas tertinggi yaitu 61%. Syok sepsis yang sudah mengalami kegagalan respirasi dan fungsi ginjal memiliki prognosis paling buruk, dengan mortalitas mencapai 70%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terjadinya syok septik dan morbiditas lainnya merupakan tanda prognosis yang buruk pada pasien sepsis (Daniels dan Nutbeam, 2010).

2.2 Asam Laktat

2.2.1 Definisi

Asam laktat adalah metabolit dalam tubuh yang diproduksi baik secara fisiologis maupun patologis. Dalam keadaan fisiologis, asam laktat merupakan metabolit perantara pada metabolisme glukosa, yang merupakan produk akhir dari glikolisis anaerob, sedangkan dalam kondisi patologis, asam laktat dihasilkan berlebih sebagai akibat dari adanya gangguan fungsi organ. Laktat banyak diproduksi di organ tubuh dengan vaskularisasi yang rendah seperti lensa, medulla ginjal, dan testis. Hal ini disebabkan karena organ dengan vaskularisasi rendah otomatis memiliki sedikit mitokondria, sehingga suplai oksigen pada organ-organ tersebut relatif rendah (Rifai et al., 2018).

Karena produksi laktat yang berhubungan erat dengan oksigenasi jaringan, maka asam laktat sering kali digunakan sebagai indikator terjadinya gangguan pada suatu jaringan (Kaplan et al., 2010). Asam laktat juga dapat berperan sebagai marker derajat keparahan maupun target terapi suatu penyakit. Dalam keadaan fisiologis, asam laktat yang telah diproduksi umumnya akan dibawa menuju hepar untuk dimetabolisme melalui glukoneogenesis dan menuju ginjal untuk diekskresi. Beberapa jaringan juga memanfaatkan asam laktat sebagai substrat untuk dioksidasi menjadi CO₂ dan air (Foucher dan Tubben,

2017).

2.2.2. Metabolisme Laktat

Sama halnya seperti pada glikolisis aerob, metabolisme laktat atau yang disebut sebagai *Cori Cycle* terjadi di sitoplasma dan membutuhkan asam piruvat sebagai bahan dasar, namun akibat ketersediaan oksigen yang tidak adekuat, maka produksi NADH dari glikolisis aerob akan digunakan oleh tubuh sebagai bahan tambahan metabolisme laktat. Proses ini dikatalisis oleh enzim laktat dehidrogenase (LDH), dan menghasilkan produk akhir berupa laktat dan NAD^+ (Chatterjea, 2012).



Kedua produk yang dihasilkan tersebut mengakibatkan pH intraseluler akan menurun sementara, sehingga pada kondisi hiperlaktatemia, akan terjadi ketidakseimbangan pH dalam tubuh. Laktat dan NAD^+ kemudian berdifusi ke dalam aliran darah, dan selanjutnya akan digunakan terutama oleh hepar dan ginjal untuk menghasilkan glukosa melalui proses glukoneogenesis, atau dioksidasi melalui siklus asam sitrat (Harvey et al., 2011).

2.2.3 Asidosis Laktat

Normalnya, kadar asam laktat dalam tubuh manusia adalah $< 18 \text{ mg/dL}$ ($< 2 \text{ mmol/L}$). Hiperlaktatemia adalah kadar asam laktat antara $18\text{-}36 \text{ mg/dL}$ ($2\text{-}3,9 \text{ mmol/L}$), sedangkan asidosis laktat adalah kadar asam laktat $> 36 \text{ mg/dL}$ ($> 4 \text{ mmol/L}$). Definisi lain menyebutkan bahwa asidosis laktat terjadi apabila pH arteri

≤ 7.35 , dengan kadar asam laktat >18 mg/dL dan tekanan parsial CO_2 (PaCO_2) ≤ 42 mmHg (Foucher dan Tubben, 2017).

Terdapat 2 mekanisme asidosis laktat, yaitu tipe A dan tipe B. Tipe A berhubungan hipoksia dan hipoperfusi jaringan, sedangkan tipe B berhubungan dengan gangguan fungsi mitokondria, klirens asam laktat, dan keganasan (Foucher dan Tubben, 2018). Pada tipe A, terjadinya hipoksia jaringan akan menghambat tubuh memproduksi ATP melalui glikolisis aerob, sehingga tubuh akan melakukan kompensasi lain untuk membentuk ATP melalui proses glikolisis anaerob, dengan asam laktat sebagai produk akhir. Contoh asidosis laktat tipe A adalah kondisi syok (septik, kardiogenik, obstruktif, dan hipovolemik). Pada tipe B, terjadinya gangguan fungsi mitokondria menyebabkan penggunaan oksigen ikut terganggu. Hal ini berakibat terjadi akumulasi NADH dan ion hidrogen yang berlebihan, yang diikuti dengan akumulasi asam laktat. Klirens asam laktat yang terutama terjadi di hepar dan ginjal juga mempengaruhi terjadinya asidosis. Apabila terjadi kerusakan pada salah satu atau ketiga organ ini, otomatis klirens asam laktat akan menurun, dan akan memperparah terjadinya asidosis laktat (Rifai et al., 2018). Pada keganasan, peningkatan kadar asam laktat berhubungan dengan kebutuhan ATP sel tumor yang berlebihan untuk proliferasi, sehingga jalur glikolisis anaerob teraktivasi untuk menambah produksi ATP (Ruiz et al., 2011).

Asidosis laktat akan terjadi secara persisten apabila baik produksi maupun klirens terganggu secara bersamaan. Asidosis laktat yang berlangsung persisten, membuat tubuh akan melakukan kompensasi dengan berusaha mengembalikan kondisi yang aerob. Hal ini akan menyebabkan kebutuhan

oksigen yang meningkat, disertai penurunan kadar CO₂, sehingga kadar bikarbonat yang menggambarkan tekanan CO₂ darah ikut menurun (Fischbach and Dunning, 2015).

Apabila terdapat pasien dengan dugaan asidosis laktat, maka perlu dilakukan pengambilan serum darah, dan dilakukan analisis gas darah arteri (ABG) serta penghitungan *Anion Gap* (AG). Hasil ABG akan menunjukkan pH dan kadar bikarbonat yang rendah (pH <7.35 dan kadar bikarbonat <22 mmol/L) (Arneson dan Brickell, 2017).

$$AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Dalam keadaan normal, AG umumnya berkisar antara 4-12 mmol/L. Namun, pada saat terjadi asidosis nilai AG mencapai >12 mmol/L. Apabila AG ditemukan meningkat, perlu dilakukan konfirmasi analisa serum laktat untuk memastikan kembali adanya asidosis laktat. Apabila kadar laktat ditemukan normal atau menurun, maka diagnosis asidosis laktat tidak dapat ditegakkan, karena berarti bukan kadar bikarbonat yang menurun, melainkan anion lain seperti albumin (Foucher dan Tubben, 2017).

2.2.4. Peran asam laktat dalam prognosis sepsis

Terjadinya asidosis laktat pada sepsis dapat meningkatkan mortalitas > 60%, dan dapat menjadi 100% apabila disertai dengan hipotensi (Rifai et al., 2018). Sebelumnya diasumsikan bahwa hipoperfusi hingga iskemia jaringan pada sepsis menyebabkan terjadinya hiperlaktatemia, akan tetapi pemberian oksigen yang adekuat pada pasien sepsis terbukti tidak menunjukkan hasil yang signifikan untuk menurunkan kadar asam laktat, sehingga beberapa penelitian

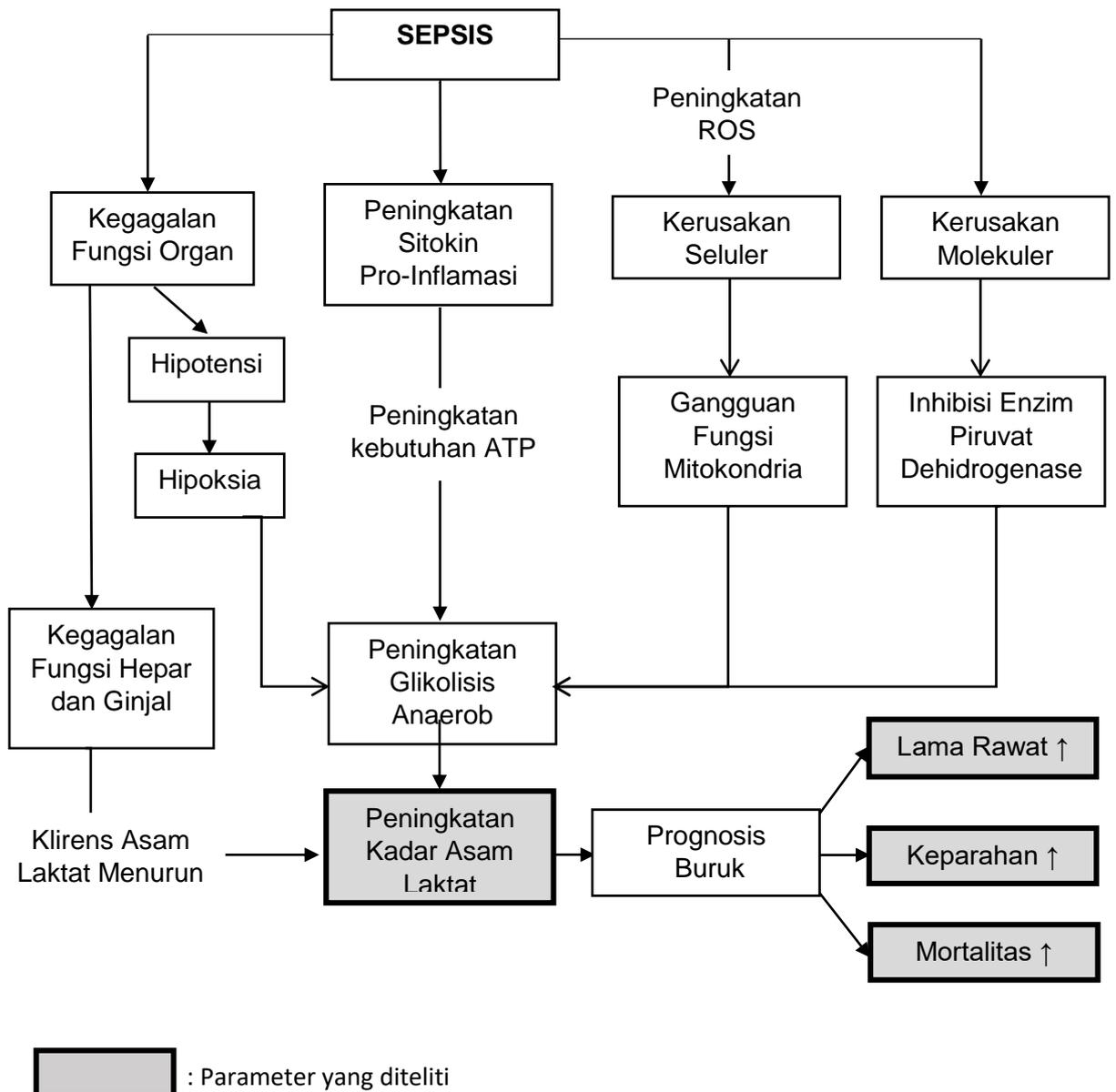
terbaru menyebutkan bahwa gangguan fungsi mitokondria dan inhibisi enzim Piruvat Dehidrogenase (PDH) memiliki peran yang lebih besar terhadap hiperlaktatemia pada sepsis (Ward dan Levy, 2017).

Kompensasi tubuh terhadap respons imun yang berlebihan pada sepsis, membutuhkan produksi ATP yang lebih cepat dan lebih banyak dibandingkan pada kondisi normal. Fungsi mitokondria yang terganggu dan inhibisi PDH yang berperan pada glikolisis aerob, menyebabkan pembentukan ATP akan lebih dominan melalui glikolisis anaerob yang mempunyai produk akhir berupa asam laktat. Gangguan fungsi organ yang massif pada sepsis, terutama hepar dan ginjal, akan menurunkan klirens asam laktat. Apabila proses ini berlangsung terus menerus secara bersamaan, asam laktat akan terakumulasi dapat menyebabkan hiperlaktatemia hingga asidosis laktat (Kraut dan Madias, 2014).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Pada sepsis, terjadi respons imun berlebihan terhadap adanya infeksi yang disebut juga sebagai respons inflamasi sistemik. Respons ini mengakibatkan terbentuknya radikal bebas yang dinamakan *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan berpotensi menimbulkan kerusakan pada mitokondria, yang merupakan tempat utama pembentukan ATP. Pada tingkat molekuler, respons inflamasi tersebut menyebabkan terhambatnya enzim Piruvat Dehidrogenase (PDH). Selain mengakibatkan kerusakan pada tingkat seluler dan molekuler, sepsis juga menyebabkan kerusakan pada tingkat organ karena terjadinya hipoperfusi jaringan. Hal ini disebabkan karena koagulasi menyeluruh pada pembuluh darah akibat sekresi adhesin dan kemokin sel endotel, sehingga oksigen dalam darah yang mengalir menuju jaringan otomatis berkurang (Gotts dan Matthay, 2016). Sebagai kompensasi terhadap kerusakan yang disebabkan respons imun tersebut, maka dibutuhkan ATP dengan jumlah yang banyak dan diproduksi lebih cepat untuk memulihkan kembali kondisi tubuh (Rifai et al., 2018).

ATP diproduksi oleh serangkaian metabolisme dalam tubuh, terutama glikolisis. Pada kondisi tubuh yang stabil, glikolisis normalnya terjadi secara aerob. Glikolisis dilakukan secara anaerob hanya ketika kadar oksigen tubuh menurun atau terdapat kerusakan pada mitokondria (Rifai et al., 2018). Pada sepsis, kedua gangguan ini terjadi bersamaan. Adanya hipoksia, terganggunya fungsi mitokondria, dan hambatan pada enzim PDH mengakibatkan glikolisis cenderung dilakukan secara anaerob, dengan cepat dan abnormal (Ward dan Levy, 2018)

Umumnya, asam laktat yang dihasilkan dari glikolisis anaerob otomatis be

difusi menuju sirkulasi, menjadi substrat glukoneogenesis di hepar dan diekskresi oleh ginjal, tetapi karena pada sepsis terjadi gangguan fungsi organ, asam laktat yang terakumulasi akibat proses tersebut tidak diimbangi dengan klirens oleh hepar dan ginjal yang adekuat. Akumulasi asam laktat yang terus menerus dan berlebihan di dalam tubuh, akan memicu terjadinya hiperlaktatemia hingga asidosis laktat. Selain mengakibatkan konsentrasi pH dalam tubuh menjadi tidak seimbang, hepar dan ginjal akan bekerja sangat keras untuk mengeliminasi akumulasi asam laktat, sehingga memperberat kondisi kegagalan fungsi organ hingga menjadi syok septik. Kegagalan fungsi organ yang lebih ringan berpotensi meningkatkan morbiditas, sehingga memperlama lama rawat (Kraut dan Madias, 2014). Oleh karena itu, parameter asam laktat diperkirakan dapat memprediksi lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis.

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara kadar asam laktat dengan lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional, yaitu bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar asam laktat dengan lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis di RS Saiful Anwar Malang periode November 2018 - April 2019. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan kohort.

4.2 Populasi dan Subjek Penelitian

4.2.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien terduga sepsis yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang periode November 2018 - April 2019.

4.2.2 Subjek

Metode pemilihan subjek adalah *consecutive sampling*, karena setiap subjek yang datang dan memenuhi kriteria dimasukkan ke dalam penelitian hingga waktu tertentu, sampai jumlah yang diinginkan terpenuhi. Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

Sesuai dengan perhitungan rumus uji korelasi, maka jumlah subjek minimal yang digunakan dalam penelitian ini adalah (Dahlan, 2009) :

$$N = \left\{ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln(1+r)/(1-r)} \right\}^2 + 3$$

Keterangan :

N = Jumlah sampel

$Z\alpha$ = Nilai Z untuk tingkat kepercayaan 95% (1,96)

$Z\beta$ = Nilai Z untuk *power test* 80% (0,842)

r = korelasi antara asam laktat dan mortalitas sepsis yang didapatkan dari penelitian sebelumnya adalah 0,5 (Wang et al, 2015)

$$N = \left\{ \frac{1,96+0,842}{0,5 \ln(1+0,5)/(1-0,5)} \right\}^2 + 3$$

Dari perhitungan tersebut, didapatkan hasil 29, sehingga jumlah subjek minimal yang dibutuhkan adalah 29 pasien.

4.2.2.1 Kriteria Inklusi

Seluruh pasien dewasa RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang berdasarkan data rekam medis dan laboratorium ditemukan sepsis (sesuai dengan kriteria SOFA, hasil kultur, dan hasil pemeriksaan penunjang lain), serta telah dilakukan pemeriksaan asam laktat.

4.2.2.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien sepsis dengan syok hipovolemik
- b. Pasien sepsis dengan syok kardiogenik
- c. Pasien sepsis dengan keganasan

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada November 2018 - April 2019.

4.4 Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini adalah kadar asam laktat, lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis.

4.5 Instrumen Penelitian

1. Rekam medis pasien RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
1. BGA Nova pHox
2. Program IBM SPSS 24 *Statistics for Windows*

4.6 Definisi Operasional

1. Asam laktat adalah produk metabolit dari glikolisis anaerob yang diproduksi dalam keadaan oksigen yang rendah. Asam laktat diukur dengan menggunakan analisa gas darah arteri, menggunakan 2 ml sampel darah arteri dengan *heparinized syringe*.
 - Alat ukur : BGA Nova pHox
 - Cara pengukuran : mengambil sampel darah arteri, kemudian melakukan analisa gas darah arteri
 - Satuan : mmol/L
 - Skala : rasio
2. Lama rawat pada pasien sepsis merupakan durasi pelayanan kesehatan yang dibutuhkan, sehingga dapat menggambarkan morbiditas pasien sepsis.
 - Satuan : hari
 - Skala : rasio
3. Keparahan pada pasien sepsis dibagi menjadi syok dan tidak syok. Terjadinya syok sepsis menggambarkan keparahan pasien sepsis..
 - Skala : nominal

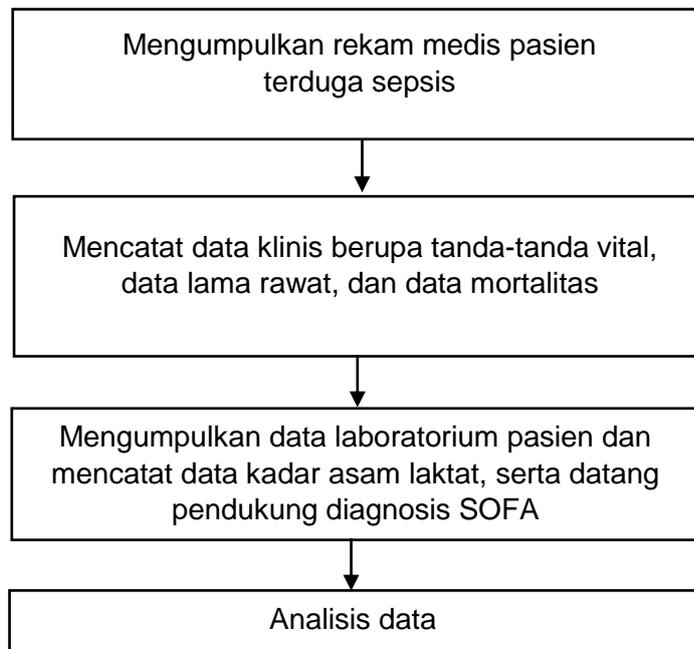
4. Mortalitas adalah terjadinya kematian paada pasien sepsis. Mortalitas pada sepsis menggambarkan prognosis yang buruk

- Skala : nominal

4.7 Prosedur Penelitian

1. Mengumpulkan rekam medis pasien sepsis sesuai dengan kriteria inklusi, berdasarkan skor SOFA
2. Mengumpulkan data laboratorium berupa kadar asam laktat dan data rekam medis berupa lama rawat, tanda-tanda vital, dan mortalitas pasien sepsis.
3. Mencatat kadar asam laktat, data lama rawat, keparahan, dan mortalitas pada pasien sepsis
4. Analisis data

4.7.1 Alur Penelitian



4.8 Analisis Data

Data sekunder yang diperoleh selanjutnya akan diolah dan dianalisis menggunakan program komputer IBM SPSS 24. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Uji normalitas dilakukan sebanyak dua kali, yaitu uji normalitas dari seluruh kadar asam laktat dan uji normalitas kadar asam laktat pada pasien hidup. Selanjutnya dilakukan uji beda untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan kadar asam laktat pada pasien syok dan tidak syok, serta perbedaan kadar asam laktat pada pasien yang meninggal dan yang bertahan hidup menggunakan uji *Mann Whitney*. Setelah itu dilakukan uji korelasi Pearson untuk hubungan kadar asam laktat dan lama rawat pasien, sedangkan untuk hubungan kadar asam laktat dengan keparahan dan mortalitas pasien sepsis dilakukan dengan uji korelasi Spearman. Setelah itu dilakukan penentuan *cut off* kadar asam laktat menggunakan kurva ROC. Karena desain yang digunakan adalah kohort, maka dilakukan penghitungan *relative risk* (RR) kadar asam laktat terhadap keparahan dan mortalitas pasien sepsis. Untuk mengetahui RR dilakukan analisa dengan tabel 2x2 (Tabel 4.1 dan Tabel 4.2) (Dahlan, 2009).

Tabel 4.1 Tabel 2x2 untuk Kohort Keparahan (Dahlan, 2009)

		Keparahan		Total
		Tidak Syok	Syok	
kadar asam laktat	<i>Cut off</i>	a	b	a + b
	<i>Cut off</i>	c	d	c + d
	Total	a + c	b + d	n

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional untuk mengetahui hubungan kadar asam laktat dengan luaran pasien sepsis di RS Saiful Anwar Malang, periode November 2018 - April 2019. Berdasarkan hasil *consecutive sampling*, didapatkan 35 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

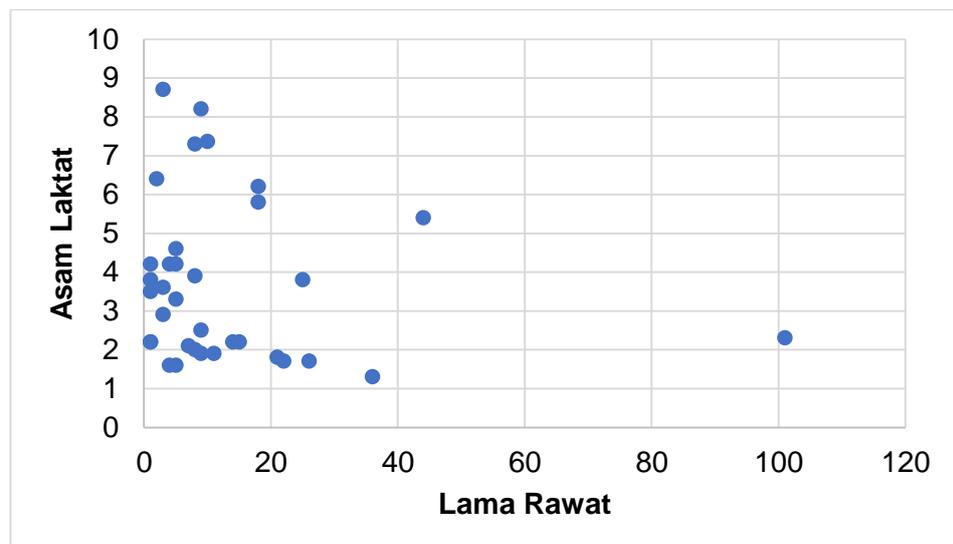
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Outcome (N = 35)		<i>p-value</i>
	Hidup (n = 11)	Meninggal (n = 24)	
Jenis Kelamin (n (%))			
Laki-laki	5 (45,5)	15 (62,5)	0,247
Perempuan	6 (54,5)	9 (37,5)	
Usia (tahun) (mean, ± SD)	53 (±17,01)	58,82 (±20,01)	0,28
Keparahan (n (%))			
Syok	4 (36,4)	6 (25)	0,689
Tidak Syok	7 (43,6)	18 (75)	
Lama Rawat (hari) (mean, ± SD)	17,55 (±13,6)	6,55 (±6,28)	0,044
Fokus Infeksi (n (%))			
Respirasi	6 (54,5)	17 (70.8)	0,451

Urogenital	7 (63,6)	7 (29,2)	1,00
Kardiovaskuler	4 (36,3)	9 (37,5)	0,073
Saraf	6 (54,5)	6 (25)	0,725
Integumen	2 (18,2)	3 (12,5)	0,64
Digestif	2 (18,2)	0	
Muskuloskeletal	0	1 (41,7)	

5.1.2 Distribusi Kadar Asam Laktat berdasarkan Lama Rawat

Grafik di bawah ini menunjukkan bahwa distribusi data lebih dominan ke kiri, sehingga distribusi data tidak normal. ($p = 0,00$; $\alpha < 0,05$).

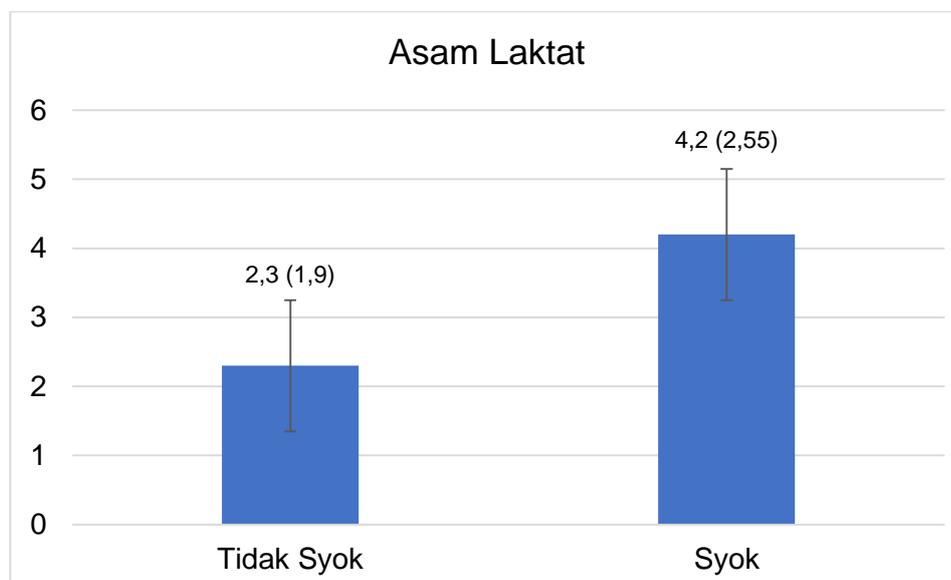


Gambar 5.1 Grafik distribusi kadar asam laktat berdasarkan lama rawat

5.1.3 Nilai Kadar Asam Laktat berdasarkan Keparahan

Pada penelitian ini, pengelompokan pasien syok adalah pasien sepsis dengan MAP <65 mmHg, tekanan darah sistolik <90 mmHg, tekanan darah

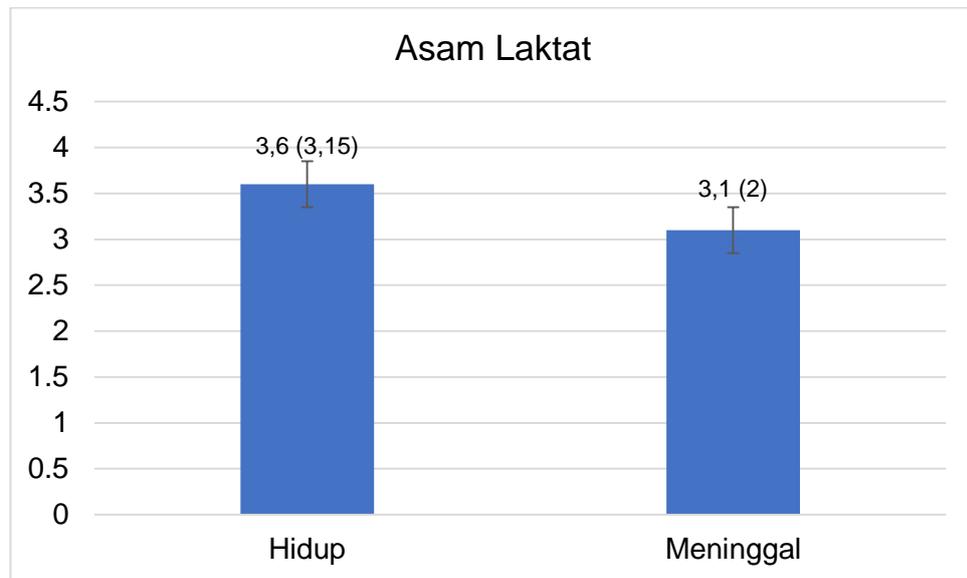
diastolik <60 mmHg, atau penurunan tekanan darah sistolik >40 mmHg dari batas normal (Ward dan Levy, 2017). Pada penelitian ini didapatkan bahwa kelompok tidak syok memiliki median kadar asam laktat sebesar 2,3 mmol/L dan kelompok syok memiliki median kadar asam laktat sebesar 4,2 mmol/L (Gambar 5.2).



Gambar 5.2 Grafik median (IQR) kadar asam laktat berdasarkan keparahan

5.1.4 Nilai Asam Laktat berdasarkan Mortalitas

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang hidup memiliki median kadar asam laktat 3,6 mmol/L, sedangkan pasien yang meninggal memiliki median kadar asam laktat 3,1 mmol/L (Gambar 5.3).



Gambar 5.3 Grafik median (IQR) kadar asam laktat berdasarkan mortalitas

5.2 Analisis Hasil Pemeriksaan Kadar Asam Laktat

5.2.1 Uji Normalitas Data

Uji normalitas yang dilakukan adalah uji *Saphiro-Wilk*, karena jumlah data pada penelitian ini kurang dari 50. Dari hasil uji *Saphiro-Wilk*, didapatkan $p = 0,001$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi 35 sampel asam laktat tidak normal (lampiran 1). Setelah data ditransformasi menggunakan algoritma dan dilakukan uji *Saphiro-Wilk* ulang, distribusi data tetap tidak normal, sehingga uji beda yang dapat dilakukan selanjutnya adalah uji *Mann-Whitney*, dan uji korelasi yang dapat dilakukan adalah uji korelasi Spearman.

Kemudian dilakukan uji normalitas pada 11 data asam laktat dan data lama rawat pada pasien yang hidup. Berdasarkan uji *Saphiro-Wilk*, didapatkan data asam laktat $p = 0,127$ ($p > 0,05$) dan data lama rawat $p = 0,278$ ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua data tersebut berdistribusi normal, dan dapat dilakukan uji korelasi Pearson.

5.2.2 Uji Mann-Whitney

Berdasarkan uji *Mann-Whitney*, diperoleh hasil perbedaan kadar asam laktat pada pasien syok dan tidak syok dengan angka signifikansi $p = 0,021$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar asam laktat pasien syok dengan kadar asam laktat pasien tidak syok.

Selanjutnya berdasarkan uji *Mann-Whitney*, diperoleh hasil perbedaan kadar asam laktat pada pasien meninggal dan pasien hidup dengan angka signifikansi $p = 0,915$ ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kadar asam laktat pasien meninggal dengan kadar asam laktat pasien hidup.

5.2.3 Uji Korelasi Spearman

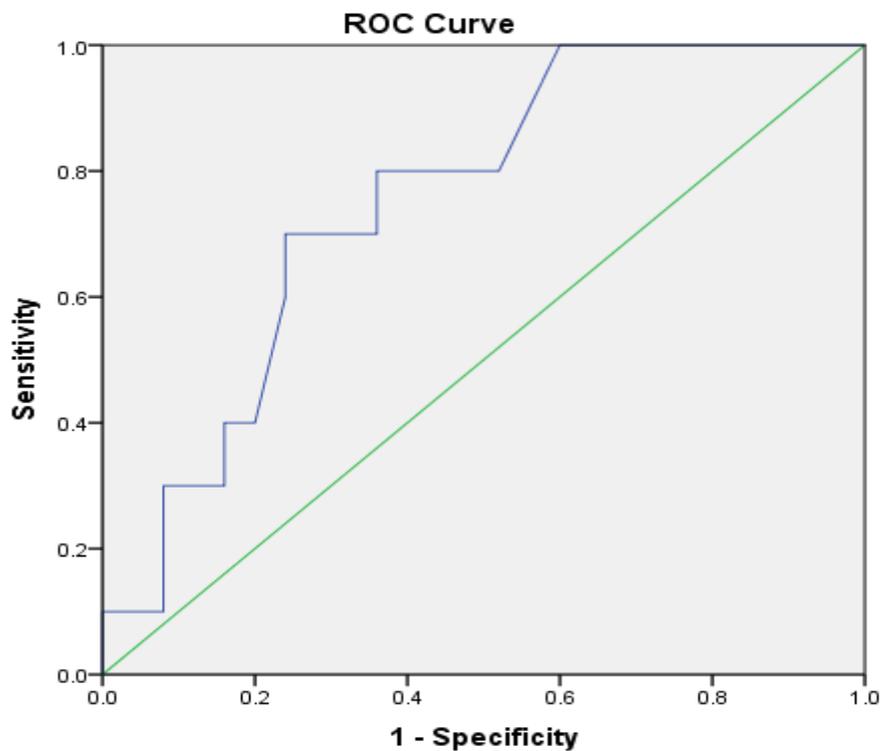
Berdasarkan uji korelasi Spearman, diperoleh nilai $r = 0,395$ ($p < 0,05$) untuk hubungan kadar asam laktat dengan keparahan pasien sepsis, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif yang lemah antara kadar asam laktat dengan keparahan pasien sepsis.

Selanjutnya berdasarkan uji korelasi Spearman, diperoleh nilai $r = 0,018$ ($p > 0,05$) untuk hubungan kadar asam laktat dengan mortalitas pasien sepsis, sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asam laktat dengan mortalitas pasien sepsis.

5.2.4 Uji Korelasi Pearson

Berdasarkan uji korelasi Pearson, diperoleh nilai $r = -0,346$ ($p > 0,05$) untuk hubungan kadar asam laktat dengan lama rawat pasien sepsis, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asam laktat dengan lama rawat pasien sepsis.

5.2.5 Cut-Off dan *Relative Risk*



Gambar 5.4 Kurva ROC Asam Laktat Terhadap Mortalitas

Berdasarkan hasil pengukuran kurva ROC (Gambar 5.4), didapatkan *Area Under the Curve* sebesar 0,752. Peneliti menentukan *cut-off* kadar asam laktat sebesar 3,4 mmol/L. Penentuan *cut-off* tersebut berdasarkan kadar asam laktat yang memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik (sensitivitas 80%, spesifisitas 64%).

Karena jenis penelitian ini adalah *kohort*, maka untuk mengetahui kemungkinan terjadinya syok septik dan mortalitas menggunakan nilai RR (*Relative Risk*).

Tabel 5.2 Hasil Uji Prognostik

Parameter	Area Under the Curve	Cut Off	Sensitivitas	Spesifisitas	Relative Risk
					Keparahan
Asam Laktat	0,752	3,4	80%	64%	4,235

Berdasarkan analisis *relative risk*, didapatkan bahwa pasien sepsis dengan kadar asam laktat 3,4 mmol/L atau lebih memiliki kemungkinan 4,235 kali lebih besar (IK 95%, 1,044 – 17,184; $p = 0,027$) mengalami syok (Tabel 5.2). Oleh karena rentang kepercayaan tidak mengandung nilai $RR = 1$, maka dapat disimpulkan bahwa kekuatan RR tersebut signifikan (Sauerbrei dan Blettner, 2009).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan mortalitas, pada penelitian ini didapatkan jumlah pasien sepsis yang hidup adalah 11 orang dan pasien yang meninggal adalah 24 orang. Pasien yang meninggal didominasi oleh laki-laki (62,5%), dan memiliki rerata usia yang lebih tinggi (58,8 tahun) dibandingkan pasien yang hidup (53 tahun). Karakteristik tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Freund, bahwa dari 74 pasien yang meninggal, 43% adalah laki-laki. Pada penelitian tersebut juga disebutkan bahwa pasien yang meninggal memiliki rerata usia yang lebih tinggi (83,5 tahun) dibandingkan dengan pasien hidup (66 tahun) (Freund et al., 2017).

Syok septik dialami oleh 36,4% pasien hidup dan 25% pasien meninggal. Untuk lama rawat, pasien hidup memiliki rerata lama rawat 17,6 hari, lebih lama dibandingkan pasien yang meninggal yaitu 6,6 hari. Fokus infeksi terbanyak pada pasien hidup adalah sistem urogenital (63,6%), sedangkan pada pasien yang meninggal adalah sistem respirasi (70,8%). Hasil tersebut cukup sesuai dengan penelitian yang dilakukan Freund, bahwa pasien sepsis yang meninggal maupun hidup memiliki fokus infeksi terbanyak pada sistem respirasi, yaitu 62% pada pasien meninggal dan 42% pada pasien hidup (Freund et al., 2017). Hasil tersebut juga cukup sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marty, bahwa pasien sepsis yang meninggal memiliki fokus infeksi terbanyak pada sistem respirasi (31%), dan pasien sepsis yang hidup memiliki fokus infeksi terbanyak pada sistem digestif (27%) (Marty et al., 2013). Berdasarkan semua data

karakteristik subjek pada penelitian ini, hanya lama rawat yang memiliki perbedaan signifikan antara pasien hidup dan pasien meninggal.

6.2 Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Lama Rawat Pasien Sepsis

Berdasarkan hasil perhitungan statistik, didapatkan nilai $r = -0,346$ ($p = 0,298$) untuk hubungan kadar asam laktat dengan lama rawat pasien sepsis, yang menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar asam laktat dengan lama rawat pasien sepsis. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wiggans, bahwa terdapat hubungan positif yang lemah antara kadar asam laktat dengan lama rawat pasien reseksi hepar, dengan nilai koefisien korelasi $0,28$ ($p < 0,001$) (Wiggans et al., 2013). Hasil ini juga tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lindsay, yaitu pada penelitian tersebut ditemukan bahwa terdapat hubungan positif yang sangat lemah antara kadar asam laktat dengan lama rawat pasien operasi jantung, dengan nilai koefisien korelasi $0,1$ ($p < 0,001$) (Lindsay et al., 2013). Peneliti belum menemukan jurnal yang membahas hubungan kadar asam laktat dengan lama rawat pasien sepsis, akan tetapi pasien reseksi hepar pada penelitian sebelumnya memiliki kesamaan kondisi gangguan klirens asam laktat seperti pada pasien sepsis, sedangkan pasien operasi jantung pada penelitian sebelumnya memiliki kesamaan kondisi hipoksia jaringan seperti seperti pada pasien sepsis.

Tidak terdapatnya hubungan antara kadar asam laktat dengan lama rawat pasien sepsis pada penelitian ini kemungkinan dikarenakan pasien dengan kadar asam laktat yang lebih tinggi, mendapatkan penanganan intravena yang lebih segera, dikarenakan kerusakan organ pada pasien tersebut lebih masif, sehingga pasien dengan kadar asam laktat yang lebih tinggi memiliki luaran yang

lebih baik dan waktu perawatan yang lebih singkat. Hal ini dapat dilihat pada Lampiran 1, bahwa hasil uji korelasi kadar asam laktat dengan lama rawat pasien sepsis menghasilkan arah korelasi yang negatif, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi kadar asam laktat, maka semakin singkat durasi lama rawat pasien.

Asumsi ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Leisman, bahwa pasien yang mendapatkan cairan intravena dalam waktu 30 menit sejak diagnosis sepsis ditegakkan memiliki rerata kadar asam laktat lebih tinggi (3 mmol/L) dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan cairan intravena setelah 30 menit diagnosis sepsis ditegakkan (2,6 mmol/L). Hasilnya, pasien yang mendapatkan cairan intravena dalam waktu 30 menit memiliki lama rawat 12% lebih singkat dibandingkan pasien yang mendapatkan cairan intravena setelah 30 menit (HR 1,14; IK 95%, 1,02-1,27) (Leisman et al., 2016).

6.3 Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Keparahan Pasien Sepsis

Berdasarkan hasil perhitungan statistik, didapatkan nilai $r = 0,395$ ($p = 0,019$) untuk hubungan kadar asam laktat dengan keparahan pasien sepsis, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang lemah antara kadar asam laktat dengan keparahan pasien sepsis. Berdasarkan hasil perhitungan *relative risk* (RR) menggunakan tabel 2x2, didapatkan asam laktat *cut off* 3,4 mmol/L memiliki RR sebesar 4,235 (IK 95%, 1,044 – 17,184; $p = 0,027$) terhadap terjadinya syok. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Levy, bahwa terdapat hubungan antara peningkatan kadar asam laktat dengan terjadinya syok pada pasien sepsis, dengan nilai $p = 0,004$. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa *cut off* asam laktat 1,5 mmol/L (sensitivitas 100% dan spesifisitas 92%)

dapat menjadi prediktor terjadinya syok septik, dengan *likelihood ratio* (LR) sebesar 12,5 (Levy et al., 2010).

Pada pasien sepsis terjadi kegagalan fungsi organ, peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi, gangguan fungsi mitokondria, dan inhibisi enzim Piruvat Dehidrogenase (PDH) yang meningkatkan kadar asam laktat dalam darah (Kraut dan Madias, 2014). Semakin meningkatnya kadar asam laktat hingga terjadi asidosis, dapat menurunkan kontraktilitas jantung dan menyebabkan hiporesponssivitas pembuluh darah terhadap pemberian vasopressor. Hal ini dikarenakan penurunan pH ekstraseluler menyebabkan hiperpolarisasi membran sel otot jantung dan pembuluh darah, serta menurunkan sensitivitas ion kalsium terhadap myofilamen otot jantung dan pembuluh darah. Selain itu, penurunan pH ekstraseluler dapat meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi. Di lain pihak, penurunan pH intraseluler dapat menurunkan efektivitas kerja sel. Serangkaian kondisi tersebut menyebabkan gangguan hemodinamik dan dapat memperparah kegagalan fungsi organ pada pasien sepsis, sehingga pasien dapat jatuh pada keadaan syok septik (Kimmoun et al., 2016).

Kegagalan hemodinamik yang terjadi pada syok septik menyebabkan perfusi jaringan terganggu, sehingga sel-sel tubuh mengalami hipoksia. Dalam kondisi hipoksia, sel akan memproduksi ATP menggunakan jalur glikolisis anaerob sebagai alternatif, dengan produk metabolit berupa asam laktat. Kegagalan fungsi organ yang disebabkan asidosis, terutama pada hepar dan ginjal, dapat menghambat klirens asam laktat, sehingga pada syok septik kadar asam laktat dalam darah cenderung semakin meningkat (Kalil dan Bailey, 2016)

6.4 Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Mortalitas Pasien Sepsis

Berdasarkan hasil perhitungan statistik, didapatkan nilai $r = 0,018$ ($p = 0,917$) untuk hubungan kadar asam laktat dengan mortalitas pasien sepsis, sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan antara kadar asam laktat dengan mortalitas pasien sepsis. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang, yang menyebutkan bahwa kadar asam laktat memiliki hubungan yang cukup kuat terhadap mortalitas sepsis ($r = 0.5315$, $p < .0001$) (Wang et al., 2015).

Tidak bermaknanya hubungan antara kadar asam laktat dengan mortalitas pasien sepsis pada penelitian ini kemungkinan dikarenakan sebagian besar pasien dengan kadar asam laktat yang lebih tinggi mendapatkan penanganan intravena yang lebih segera, sehingga pasien dengan kadar asam laktat yang tinggi justru memiliki nilai mortalitas yang rendah. Dapat dilihat pada Grafik 5.3, bahwa pasien sepsis yang hidup memiliki median kadar asam laktat lebih tinggi (3,6 mmol/L) dibandingkan dengan pasien sepsis yang meninggal (3,1 mmol/L).

Asumsi ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Leisman, bahwa pasien yang mendapatkan cairan intravena dalam waktu 30 menit memiliki nilai mortalitas lebih rendah dibandingkan pasien yang mendapatkan cairan intravena setelah 30 menit diagnosis sepsis ditegakkan (OR 0,63, IK 95%, 0,46 – 0,86). Pada penelitian tersebut, pasien yang mendapatkan cairan intravena dalam waktu 30 menit memiliki rerata kadar asam laktat yang lebih tinggi (3 mmol/L) dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan cairan intravena setelah 30 menit (2,6 mmol/L) (Leisman et al., 2016).

Selain itu, terdapat banyak faktor selain asam laktat yang mempengaruhi mortalitas pada sepsis. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Chen, terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi mortalitas sepsis, antara lain terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) pada sepsis yang memiliki kekuatan asosiasi OR = 4,211 dengan mortalitas sepsis. (IK 95%, 1,622 – 10,933; p = 0,003). Pada penelitian tersebut juga disebutkan bahwa meningkatnya temperatur tubuh pada sepsis juga memiliki asosiasi OR = 1,679 dengan mortalitas sepsis (IK 95%, 1129 – 2498; p = 0,011) (Chen et al., 2009). Pada penelitian yang dilakukan oleh Lemay, ditemukan bahwa penyakit komorbid sepsis, antara lain diabetes mellitus dengan komplikasi juga memiliki asosiasi dengan mortalitas pada sepsis (HR = 1,08; IK 95%, 0,87 – 1,35), sedangkan komorbid lainnya seperti metastasis kanker juga memiliki asosiasi yang kuat dengan terjadinya mortalitas pada sepsis (HR = 2,00; IK 95%, 1,47 – 2,72) (Lemay et al., 2014).

6.5 Implikasi Hasil Penelitian

Kadar asam laktat memiliki hubungan yang lemah dengan keparahan pasien sepsis, tetapi tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan lama rawat dan mortalitas pasien sepsis. Kadar asam laktat 3,4 mmol/L atau lebih dapat menjadi prediktor terjadinya syok septik.

6.6 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian ini memiliki jumlah sampel yang kecil.
2. Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan data yang dibutuhkan untuk perhitungan skor SOFA, antara data fraksi oksigen dan data bilirubin.

3. Kebanyakan data asam laktat pasien tidak diambil setiap hari, sehingga peneliti harus menyesuaikan data klinis dengan data asam laktat pada hari yang paling berdekatan.
4. Pada beberapa pasien, data laboratorium yang dibutuhkan untuk perhitungan skor SOFA (kreatinin dan platelet) tidak diambil setiap hari, sehingga peneliti harus menyesuaikan kedua data tersebut dengan data asam laktat pada hari yang paling berdekatan.
5. Tidak dilakukan rekap data pemberian cairan intravena karena jumlah data pada rekam medis yang terbatas.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Tidak terdapat hubungan antara kadar asam laktat dengan lama rawat pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
2. Terdapat hubungan antara kadar asam laktat dengan keparahan pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
3. Tidak terdapat hubungan antara kadar asam laktat dengan mortalitas pasien sepsis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian, maka saran dari peneliti adalah sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan data yang lebih lengkap, yaitu data fraksi oksigen dan data bilirubin yang tidak didapatkan pada penelitian ini, untuk mengetahui hubungan kadar asam laktat dengan lama rawat, keparahan, dan mortalitas pasien sepsis.
2. Pada penelitian selanjutnya, disarankan untuk menentukan populasi yang lebih luas, sehingga dapat diperoleh sampel yang lebih banyak. Hal ini diharapkan dapat mempermudah generalisasi hasil penelitian.
3. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan pengambilan data setiap hari, baik data klinis maupun data laboratorium, sehingga data yang diperoleh lebih akurat.

4. Pada penelitian selanjutnya, perlu dilakukan pengambilan data klinis maupun data laboratorium yang sama rata pada seluruh pasien, sehingga kesediaan data setiap pasien seimbang dengan pasien lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonymous, 2018. World Health Organization. Fact Sheet : Sepsis (Online), (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>, diakses 10 Desember 2018)
- Arnold, R.C., Shapiro, N.I., Jones, A.E., Schorr, C., Pope, J., Casner, E., Parrillo, J.E., Dellinger, R.P., Trzeciak, S. and Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*, 2009, 32(1), pp.35-39.
- Asmoro, A.A. Problematika Penanganan Sepsis. UB Press, Malang, 2017. hal. 3
- Chatterjea, MN. dan Shinde, Rana. Textbook of Clinical Biochemistry, 8th Ed., Jaypee, New Delhi, 2012. p.369
- Chen, Y.C., Jenq, C.C., Tian, Y.C., Chang, M.Y., Lin, C.Y., Chang, C.C., Lin, H.C., Fang, J.T., Yang, C.W. and Lin, S.M., 2009. RIFLE classification for predicting in-hospital mortality in critically ill sepsis patients. *Shock*, 31(2), 2009, pp.139-145.
- Daniels, Ron dan Nutbeam, Tim. ABC of Sepsis, 1st Ed. Blackwell, Singapore, 2010. p. 20-23
- Depkes RI. 2018. Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia. Jumlah Penduduk Indonesia Menurut Kelompok Umur Tahun 2018. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. hal.19
- Epstein, L. Varying estimates of sepsis mortality using death certificates and administrative codes—United States, 1999–2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2016, 65.

Evans, T. Diagnosis and management of sepsis. *Clinical Medicine*, 2018, 18 (2) :146-149.

Finfer, S. and Machado, F.R. The global epidemiology of sepsis. Does It matter that we know so little?, 2016, 228-230.

Fischbach, F.T. and Dunning, M.B. A manual of laboratory and diagnostic Tests, 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2015. p.961-962

Foucher, Christopher D., Tubben, Robert E. Lactic Acidosis, 2017.

Freund, Y., Lemachatti, N., Krastinova, E., Van Laer, M., Claessens, Y.E., Avondo, A., Ocelli, C., Feral-Pierssens, A.L., Truchot, J., Ortega, M. and Carneiro, B. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *Jama*, 2017, 317(3), pp.301-308.

Guntur, H. Sepsis; PAPDI Edisi ke 6. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran FKUI, Jakarta, 2014. Hal.2889-2895.

Gotts, J.E. and Matthay, M.A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *Bmj*, 2016, 353: 1585.

Harvey, RA dan Ferrier, Denise. Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry 5th Ed. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 2011. p.96-104

Heublein S, Hartmann M, Hagel S, Hutagalung R, Brunkhorst F. Epidemiology of sepsis in German hospitals derived from administrative databases. *Infection* 2013; 41: 71.

Jensen, J.U. and Bouadma, L. Why biomarkers failed in sepsis. *Intensive care medicine*, 2016, 42(12). pp.2049-2051.

- Joen, J.S. and Ji, S.M. Diagnostic value of procalcitonin and CRP in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*, 2015, 15(3), p.135-140.
- Kalil A, Balley KL, 2019. Medscape. Septic Shock : Pathophysiology (<https://emedicine.medscape.com/article/168402-overview#a4>, diakses 25 Agustus 2019)
- Kaplan, Lawrence A., Steven C. Kazmierczak, and Amadeo J. Pesce. *Clinical Chemistry: theory, analysis, correlation* 5th Ed. Mosby, Missouri, 2010, p.11-79
- Kimmoun, A., Novy, E., Auchet, T., Ducrocq, N. and Levy, B., 2016. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Critical Care*, 19(1). p.175
- Kraut, J.A. and Madias, N.E., 2014. Lactic Acidosis. *New England Journal of Medicine*, 371(24), pp.2309-2319.
- Laiosa, M. Steroid Hormones and their Effect on the Immune System. *Encyclopedia of Immunotoxicology*. Springer, Berlin, 2016, pp.835-842.
- Leisman, D., Wie, B., Doerfler, M., Bianculli, A., Ward, M.F., Akerman, M., D'Angelo, J.K. and D'Amore, J.A.Z. Association of fluid resuscitation initiation within 30 minutes of severe sepsis and septic shock recognition with reduced mortality and length of stay. *Annals of emergency medicine*, 2016, 68(3), p.298-311.
- Lemay, A.C., Anzueto, A., Restrepo, M.I. and Mortensen, E.M. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *The American journal of the medical sciences*, 2014, 347(4), pp.282-288.

- Lever, A. and Mackenzie, I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *Bmj*, 2007, 335(7625) : p.879-883.
- Levy, B., Perez, P., Gibot, S. and Gerard, A. Increased muscle-to-serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. *Intensive care medicine*, 2010, 36(10), p.1703-1709.
- Levy, M.M., Dellinger, R.P., Townsend, S.R., Linde-Zwirble, W.T., Marshall, J.C., Bion, J., Schorr, C., Artigas, A., Ramsay, G., Beale, R. and Parker, M.M. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive care medicine*, 2010, 36(2), pp.222-231.
- Levy, M.M., Rhodes, A., Phillips, G.S., Townsend, S.R., Schorr, C.A., Beale, R., Osborn, T., Lemeshow, S., Chiche, J.D., Artigas, A. and Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive care medicine*, 2014, 40(11), p.1623-1633.
- Lindsay, A.J., Xu, M., Sessler, D.I., Blackstone, E.H. and Bashour, C.A. Lactate clearance time and concentration linked to morbidity and death in cardiac surgical patients. *The Annals of thoracic surgery*, 2013, 95(2), p.486-492.
- Lokhandwala, S., Andersen, L.W., Nair, S., Patel, P., Cocchi, M.N. and Donnino, M.W. Absolute lactate value vs relative reduction as a predictor of mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of critical care*, 2017, 37, p.179-184.
- Marik, P.E. and Taeb, A.M. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of thoracic disease*, 2017, 9 (4) : 943.

- Marty, P., Roquilly, A., Vallée, F., Luzi, A., Ferré, F., Fourcade, O., Asehnoune, K. and Minville, V. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Annals of intensive care*, 2013, 3(1), p.3.
- Mikkelsen, M.E., Miltiades, A.N., Gaiieski, D.F., Goyal, M., Fuchs, B.D., Shah, C.V., Bellamy, S.L. and Christie, J.D. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine*, 2009, 37 (5) : 1670-1677.
- Nargis, W., Ibrahim, M.D. and Ahamed, B.U. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *International journal of critical illness and injury science*, 2014, 4(3). p.195.
- Nasronudin., Suharto. *Penyakit Infeksi di Indonesia, Solusi Kini dan Mendatang*. Surabaya : Airlangga University Press, 2007.
- Nigam, P.K. Correct Blood Sampling for Blood Gas Analysis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2016, 10 (10) : BL01
- Novosad, S.A. Vital signs: epidemiology of sepsis: prevalence of health care factors and opportunities for prevention. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2016, 65.
- Rabello Filho, R., Rocha, L.L., Corrêa, T.D., Pessoa, C.M.S., Colombo, G. and Assuncao, M.S.C. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis—time for a reappraisal? A retrospective kohort study. *Shock (Augusta, Ga.)*, 2016, 46(5), p.480.
- Rifai, Nader., Horvath., A.R., and Wittwer, C.T. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Elsevier, Missouri, 2018. p.429

- Ruiz, J.P., Singh, A. and Hart, P. Type B lactic acidosis secondary to malignancy: case report, review of published cases, insights into pathogenesis, and prospects for therapy. *The Scientific World Journal*, 11, 2011. p.1316-1324.
- Sauerbrei, W. and Blettner, M. Interpreting results in 2x 2 tables: part 9 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2009, 106(48), p.795.
- Semeraro, N., Ammollo, C.T., Semeraro, F. and Colucci, M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thrombosis research*, 2012, 3: .290-295.
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.D., Cooper-Smith, C.M. and Hotchkiss, R.S. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 2016, 315 (8) : 801-810.
- Sudarmono, P., Aman, A.T., Arif, M., Syarif, A.K., Kosasih, H., Karyana, M., Chotpitayasunondh, T., Vandepitte, W.P., Boonyasiri, A., Lapphra, K. and Chokeyhaibulkit, K. 2017. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. 157-167
- United States Centers for Disease Control and Prevention. 2018. Healthcare Professional (HCP) Resources : Sepsis. 23: 15Z.
- Wang, B., Chen, G., Cao, Y., Xue, J., Li, J. and Wu, Y. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of critical care*, 2015, 30(2), pp.271-275.
- Wang, Y., Wang, D., Fu, J. and Liu, Y. Predictive value of SOFA, qSOFA score and traditional evaluation index on sepsis prognosis. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*, 2017, 29 (8) : 700-704.

Ward, N.S., Levy, M.M. Sepsis: Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management. Humana Press, Switzerland, 2017. p.7-107

Wiggans, M.G., Starkie, T., Shahtahmassebi, G., Woolley, T., Birt, D., Erasmus, P., Anderson, I., Bowles, M.J., Aroori, S. and Stell, D.A. Serum arterial lactate concentration predicts mortality and organ dysfunction following liver resection. Perioperative Medicine, 2013, 2(1), p.21.

Winters, B.D., Eberlein, M., Leung, J., Needham, D.M., Pronovost, P.J. and Sevransky, J.E. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. Critical care medicine, 2010, 38 (5): 1276-1283.

Lampiran 1

Uji Normalitas

- Seluruh pasien

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Asam Laktat	.175	35	.008	.877	35	.001

a. Lilliefors Significance Correction

- Pasien hidup

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
MRS	.142	11	.200*	.915	11	.278

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Beda

- Mann-Whitney (Keparahan)

Ranks				
	Syok Nonsyok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Asam Laktat	tidak syok	25	15.48	387.00
	syok	10	24.30	243.00
	Total	35		

Test Statistics^a	
	Asam Laktat
Mann-Whitney U	62.000
Wilcoxon W	387.000
Z	-2.303
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.021 ^b

a. Grouping Variable: Syok Nonsyok

b. Not corrected for ties.

- Mann-Whitney (Mortalitas)

Ranks				
	Mortalitas	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Asam Laktat	hidup	11	17.73	195.00
	meninggal	24	18.13	435.00
	Total	35		

Test Statistics^a	
	Asam Laktat
Mann-Whitney U	129.000
Wilcoxon W	195.000
Z	-.107
Asymp. Sig. (2-tailed)	.915
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.930 ^b

a. Grouping Variable: Mortalitas

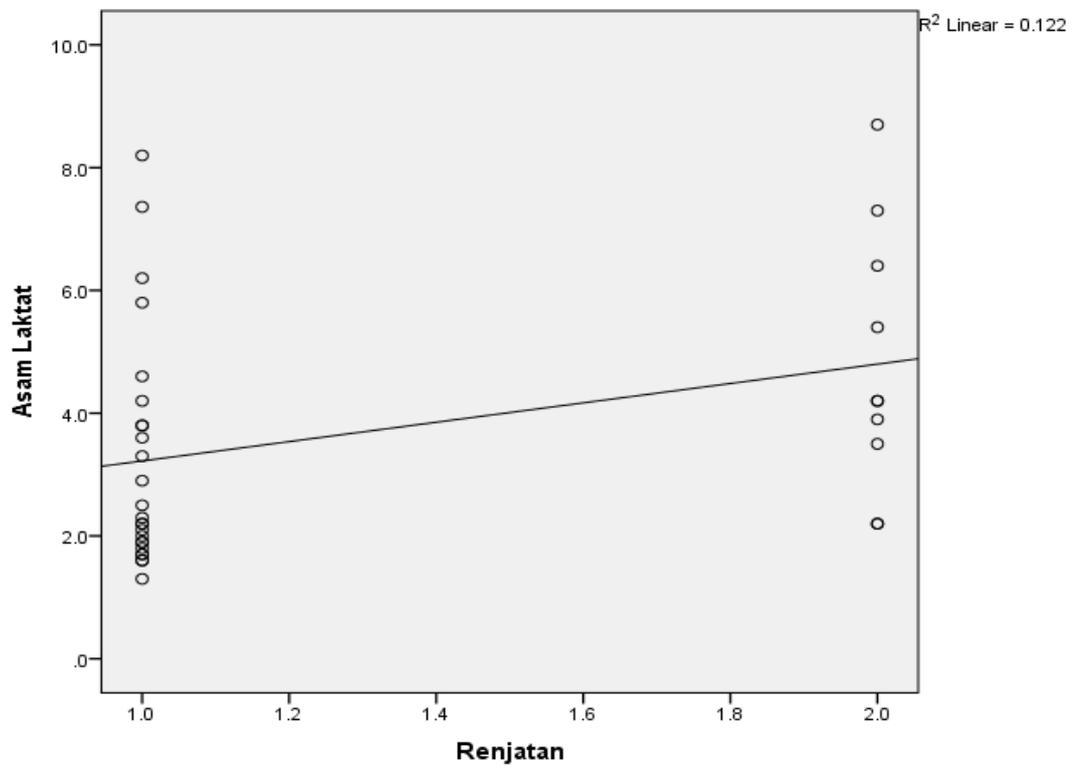
b. Not corrected for ties.

Uji Korelasi

- Spearman (Keparahan)

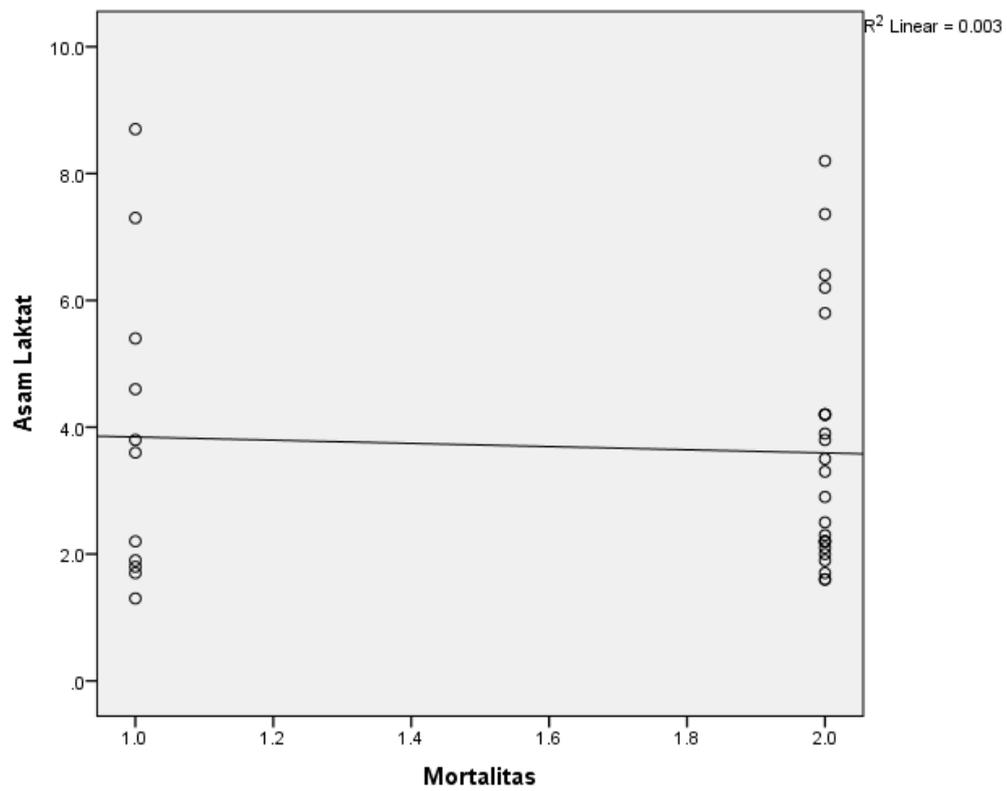
Correlations				
			Asam Laktat	Syok Nonsyok
Spearman's rho	Asam Laktat	Correlation Coefficient	1.000	.395*
		Sig. (2-tailed)	.	.019
		N	35	35
	Syok Nonsyok	Correlation Coefficient	.395*	1.000
		Sig. (2-tailed)	.019	.
		N	35	35

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



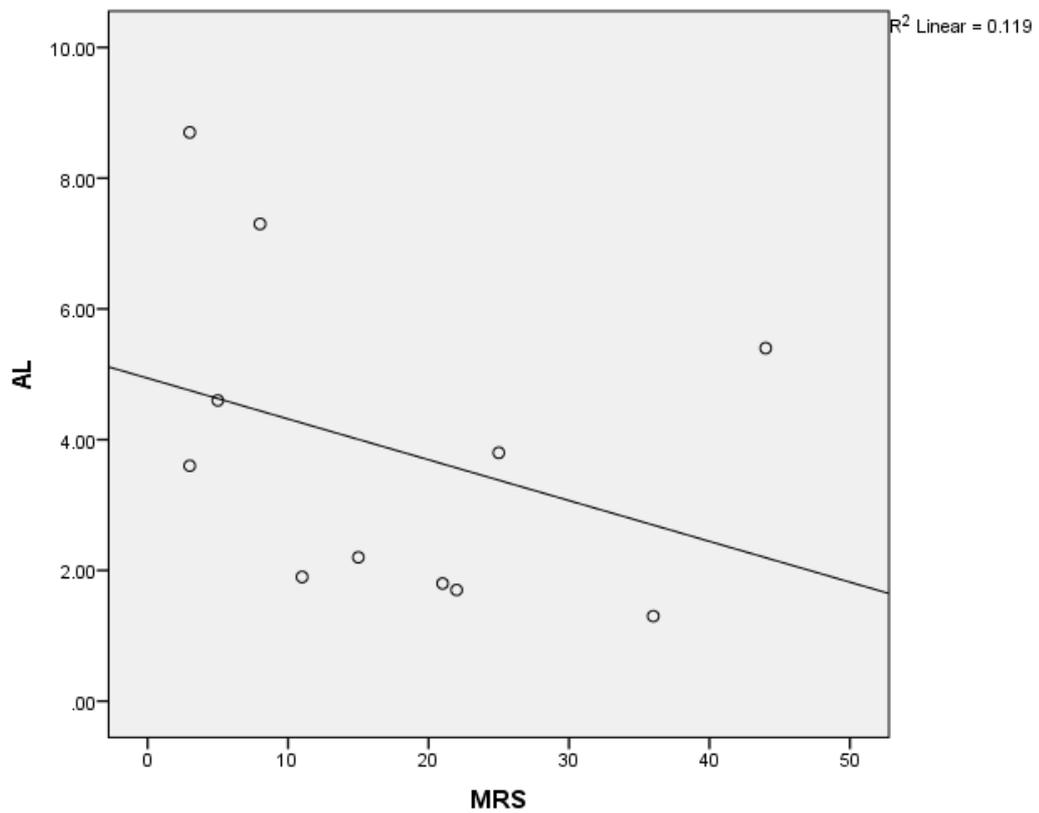
- Spearman (Mortalitas)

Correlations				
			Asam Laktat	Mortalitas
Spearman's rho	Asam Laktat	Correlation Coefficient	1.000	.018
		Sig. (2-tailed)	.	.917
		N	35	35
	Mortalitas	Correlation Coefficient	.018	1.000
		Sig. (2-tailed)	.917	.
		N	35	35

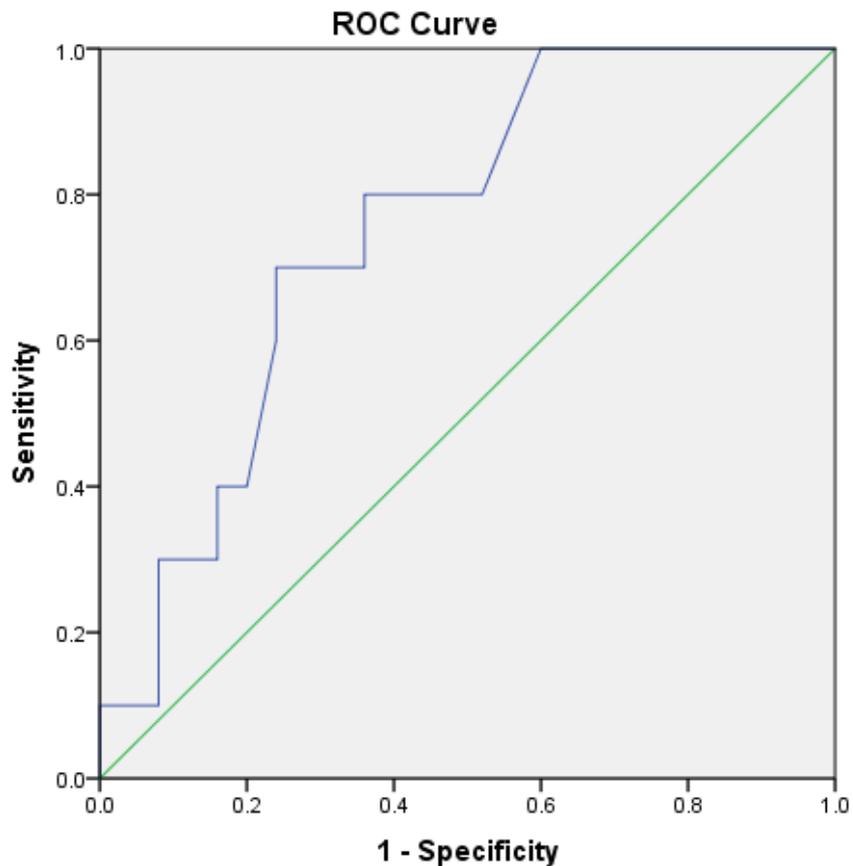


- Pearson (Lama Rawat)

Correlations			
		MRS	AL
MRS	Pearson Correlation	1	-.346
	Sig. (2-tailed)		.298
	N	11	11
AL	Pearson Correlation	-.346	1
	Sig. (2-tailed)	.298	
	N	11	11



KURVA ROC



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Asam Laktat				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.752	.084	.021	.588	.916

The test result variable(s): Asam Laktat has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): Asam Laktat		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
.300	1.000	1.000
1.450	1.000	.960
1.650	1.000	.880
1.750	1.000	.800
1.850	1.000	.760
1.950	1.000	.680
2.050	1.000	.640
2.150	1.000	.600
2.250	.800	.520
2.400	.800	.480
2.700	.800	.440
3.100	.800	.400
3.400	.800	.360
3.550	.700	.360
3.700	.700	.320
3.850	.700	.240
4.050	.600	.240
4.400	.400	.200
5.000	.400	.160
5.600	.300	.160
6.000	.300	.120
6.300	.300	.080
6.850	.200	.080
7.330	.100	.080
7.780	.100	.040
8.450	.100	.000
9.700	.000	.000

The test result variable(s): Asam Laktat has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state

group.

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Tabel 2x2, Relative Risk

- Keparahan

Cut Off AL 3 * renjatan_2 Crosstabulation					
			renjatan_2		Total
			syok	tidak syok	
Cut Off AL 3	≥3,4	Count	8	9	17
		% within Cut Off AL 3	47.1%	52.9%	100.0%
	<3,4	Count	2	16	18
		% within Cut Off AL 3	11.1%	88.9%	100.0%
Total		Count	10	25	35
		% within Cut Off AL 3	28.6%	71.4%	100.0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.536 ^a	1	.019		
Continuity Correction ^b	3.915	1	.048		
Likelihood Ratio	5.813	1	.016		
Fisher's Exact Test				.027	.023
Linear-by-Linear Association	5.378	1	.020		
N of Valid	35				

Cases					
-------	--	--	--	--	--

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.86.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Cut Off AL 3 ($\geq 3,4$ / $< 3,4$)	7.111	1.234	40.984
For kohort renjatan_2 = syok	4.235	1.044	17.184
For kohort renjatan_2 = tidak syok	.596	.370	.960
N of Valid Cases	35		