

**TESIS**

**HUBUNGAN KONSENTRASI LAKTAT DARAH DENGAN  
DISFUNGSI-GAGAL ORGAN MULTIPLEL PADA PASIEN  
SEPSIS YANG DIUKUR DENGAN SKOR SOFA  
( *SEPSIS RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT* )**



**HARNOWO WILUJENG**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA / RS Dr MOEWARDI SURAKARTA  
2009**

## Pengesahan

Telah disetujui dan disahkan oleh Pembimbing Tugas Akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, hasil penelitian yang berjudul :

**HUBUNGAN KONSENTRASI LAKTAT DARAH DENGAN  
DISFUNGSI-GAGAL ORGAN MULTIPLEL PADA PASIEN  
SEPSIS YANG DIUKUR DENGAN SKOR SOFA ( *SEPSIS  
RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT* )**

Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Spesialis Penyakit Dalam  
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Surakarta, Juni 2009  
Pembimbing Tugas Akhir

**Prof. Dr. HA. Guntur Hermawan, dr. SpPD-KPTI**

NIP : 030134619

Telah diuji dan diseminarkan pada hari Selasa, 17 Juni 2009, di Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi Surakarta, penelitian tugas akhir yang berjudul :

**HUBUNGAN KONSENTRASI LAKTAT DARAH DENGAN  
DISFUNGSI -GAGAL ORGAN MULTIPLEL PADA PASIEN  
SEPSIS YANG DIUKUR DENGAN SKOR SOFA ( *SEPSIS  
RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT* )**

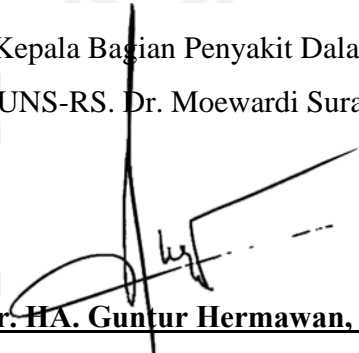
Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNS-RS. Dr. Moewardi Surakarta



**Dr. Zainal Arifin Adnan, dr. SpPD-KR**

NIP: 19510601 197903 1 002

Kepala Bagian Penyakit Dalam  
FK UNS-RS. Dr. Moewardi Surakarta



**Prof. Dr. dr. HA. Guntur Hermawan, SpPD-KPTI**

NIP : 030134619

Telah diuji pada : Tanggal, 17 Juni 2009

---

### **PANITIA PENGUJI TESIS**

- Ketua : Dr. Zainal Arifin Adnan, dr. SpPD-KR
- Anggota : 1. Prof. Dr. HA. Guntur Hermawan, dr. SpPD-KPTI
2. Dr. Djoko Hardiman, dr. SpPD-KEMD
3. Sumarmi Suwoto, dr. SpPD-KGer
4. M. Tantoro H, dr. SpPD-KGEH
5. Suradi Maryono, dr. SpPD-KHOM
6. Bambang Purwanto, dr. SpPD-KGH

## UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat yang dilimpahkan-Nya kepada saya sekeluarga. Shalawat dan salam saya sampaikan kepada Rasulullah Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat dan para pengikutnya

Saya sampaikan penghargaan dan terimakasih setulusnya kepada Prof. Dr. H A Guntur Hermawan, dr. SpPD-KPTI, Guru Besar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta selaku Pembimbing sekaligus Kepala Bagian/SMF Penyakit Dalam FK UNS/RS Dr Moewardi Surakarta. Sebagai Bapak pembimbing yang sarat dengan tugas lain namun beliau selalu meluangkan waktu untuk membimbing, mengoreksi dan memberikan saran kepada saya dalam penelitian dan penyelesaian tugas akhir ini.

Dengan selesainya karya akhir ini, perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta Prof. Dr. H AA Subijanto, dr. MS atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat melanjutkan Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS-1) Ilmu Penyakit Dalam.

Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta Dr. Zainal Arifin Adnan, dr. SpPD-KR atas kesempatan dan bimbingannya selama saya menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS-1) Ilmu Penyakit Dalam.

Direktur Rumah Sakit dr Moewardi Surakarta dr Mardiyatmo SpRad yang telah memberikan ijin kepada saya melakukan penelitian untuk keperluan penyusunan tugas akhir ini.

Terimakasih kepada Drs Sumardi sebagai pembimbing statistik dan metodologi penelitian yang dengan sabar telah membimbing dan memberikan curahan keilmuan dan masukan yang bermanfaat untuk penyempurnaan penelitian ini.

Terimakasih yang setulusnya saya sampaikan kepada semua guru saya dari Sekolah Dasar, Sekolah Menengah Pertama, Sekolah Menengah Atas, Pendidikan Kedokteran Umum, dan semua staff pendidik Program Pendidikan Dokter Speialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, atas kepandaian yang telah diberikan kepada saya sampai akhirnya saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.

Almarhum Ibu dan Ayah saya yang masih sehat, terimakasih atas curahan kasih sayang dan perjuangannya dalam membesarkan saya sampai dapat meraih keberhasilan ini. Juga kepada Ibu serta Ayah mertua saya, terimakasih atas dukungan

dan dorongan yang senantiasa diberikan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Istriku Candra Novita Yantie, Ssos dan Ananda tersayang Pambayun Divasati Pradnya Paramitha, terimakasih atas kesabaran, ketabahan, dorongan semangat dan doa yang senantiasa kalian panjatkan selama ini sehingga tugas akhir dapat terselesaikan, bagiku kalianlah inspirasi dan sumber kekuatan.

Sejawat Residen Penyakit Dalam terimakasih atas dorongan motivasi dan kerjasamanya, serta sejawat perawat Melati I dan HCU Melati I RS dr Moewardi Surakarta tempat penelitian ini berlangsung, terimakasih atas kerjasama dan bantuan yang telah diberikan kepada saya.

Kepada semua pihak dan handai taulan serta para sejawat yang tidak dapat saya sebut satu persatu, yang secara langsung maupun tidak telah ikut membantu dalam menyelesaikan tugas akhir saya, pada kesempatan ini saya mengucapkan banyak terimakasih.

Pada akhirnya saya sebagai manusia biasa tidak akan lepas dari khilaf dan salah baik dalam ucapan maupun tindakan terutama dalam menyelesaikan tugas akhir ini maka dengan setulus hati saya mohon maaf yang sebesar-besarnya.

Surakarta, Juni 2009

Harnowo Wilujeng

## DAFTAR ISI

|   | Halaman |
|---|---------|
| LEMBAR JUDUL.....   | i       |
| LEMBAR PENGESAHAN.....  | ii      |
| UCAPAN TERIMAKASIH.....   | v       |
| DAFTAR ISI.....   | vii     |
| DAFTAR GAMBAR.....  | x       |
| DAFTAR TABEL.....   | xi      |
| DAFTAR SINGKATAN.....   | xii     |
| ABSTRAK.....  | xiv     |
| BAB 1 PENDAHULUAN.....  | 1       |
| 1.1 Latar Belakang.....   | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah.....  | 3       |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....  | 3       |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....   | 4       |
| 1.4.1 Manfaat Teoritis.....   | 4       |
| 1.4.2 Manfaat Praktis.....  | 4       |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....   | 5       |
| 2.1 Sepsis.....   | 5       |
| 2.1.1 Definisi Sepsis.....  | 5       |
| 2.1.2 Patogenesis Sepsis.....   | 7       |
| 2.2 Metabolisme Laktat.....   | 10      |
| 2.2.1 Glikolisis, siklus Kreb dan fosforilasi oksidatif.....              | 10      |
| 2.2.2 Sintesis Laktat .....   | 11      |
| 2.2.3 Laktat pada sepsis.....   | 13      |
| 2.3 Disfungsi organ multipel ( <i>Multy organ dysfunction /MOD</i> )..... | 16      |
| 2.3.1 Disfungsi kardiovaskuler.....                                       | 19      |
| 2.3.2 Disfungsi paru.....   | 19      |
| 2.3.3 Disfungsi Hati.....   | 20      |
| 2.3.4 Disfungsi Ginjal.....   | 20      |
| 2.3.5 Disfungsi Sistem Saraf Pusat.....                                   | 21      |
| 2.3.6 Disfungsi Sistem Koagulasi.....                                     | 21      |
| 2.4 Etiologi disfungsi organ multipel .....                               | 22      |
| 2.4.1 Hipoksik hipoksia.....  | 22      |
| 2.4.2 Sitotoksitas secara langsung.....                                   | 23      |
| 2.4.3 Apoptosis .....   | 23      |
| 2.4.4 Immunosupresi.....  | 23      |
| 2.5 Skor SOFA ( <i>Sepsis Related Organ Failure Assessment</i> ).....     | 23      |
| BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....                                  | 26      |
| 3.1 Kerangka Konsep.....  | 26      |

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| 3.2          | Hipotesis.....  | 27        |
| <b>BAB 4</b> | <b>METODOLOGI PENELITIAN.....</b>   | <b>28</b> |
| 4.1          | Jenis Penelitian.....   | 28        |
| 4.2          | Lokasi Penelitian.....  | 28        |
| 4.3          | Subyek Penelitian.....  | 28        |
| 4.3.1        | Populasi Sampel.....  | 28        |
| 4.3.1.1      | Kriteria Inklusi.....   | 28        |
| 4.3.1.2      | Kriteria Eksklusi.....  | 29        |
| 4.3.2        | Besar Sampel.....   | 29        |
| 4.3.3        | Pengambilan sampel.....   | 30        |
| 4.3.3.1      | Wawancara.....  | 31        |
| 4.3.3.2      | Pemeriksaan fisik.....  | 31        |
| 4.3.3.3      | Pemeriksaan penunjang.....  | 31        |
| 4.3.3.3.1    | Pemeriksaan Laboratorium.....   | 31        |
| 4.3.3.3.2    | Pemeriksaan radiologi.....  | 31        |
| 4.4          | Variabel Penelitian.....  | 32        |
| 4.4.1        | Variabel Bebas.....   | 32        |
| 4.4.2        | Variabel Tergantung.....  | 32        |
| 4.5          | Definisi Operasional.....   | 32        |
| 4.5.1        | Sepsis.....   | 32        |
| 4.5.2        | Konsentrasi laktat darah.....   | 34        |
| 4.5.3        | Disfungsi organ multipel.....   | 35        |
| 4.5.4        | Skor SOFA.....  | 35        |
| 4.6          | Alur Penelitian.....  | 36        |
| 4.7          | Etika Penelitian.....   | 36        |
| 4.8          | Analisis Statistik.....   | 37        |
| <b>BAB 5</b> | <b>HASIL PENELITIAN.....</b>  | <b>38</b> |
| 5.1          | Karakteristik subyek penelitian.....  | 38        |
| 5.2          | Konsentrasi laktat darah.....   | 40        |
| 5.3          | Skor SOFA.....  | 41        |
| 5.4          | Analisis Hubungan Konsentrasi Laktat dan Skor SOFA.....                         | 42        |
| 5.4.1        | Hubungan konsentrasi laktat awal dengan skor SOFA awal....                      | 43        |
| 5.4.2        | Hubungan Rata-rata Konsentrasi Laktat dengan Rata-rata<br>Skor SOFA .....       | 43        |
| 5.4.3        | Hubungan Konsentrasi Laktat Darah dengan Skor SOFA Selu-<br>ruh Pengamatan..... | 44        |
| 5.5          | Hubungan Konsentrasi Laktat Darah dengan Unsur-Unsur<br>SOFA.....               | 46        |
| <b>BAB 6</b> | <b>PEMBAHASAN.....</b>  | <b>48</b> |
| 6.1          | Konsentrasi laktat darah.....   | 48        |
| 6.2          | Skor SOFA.....  | 48        |
| 6.3          | Hubungan konsentrai laktat darah dengan skor SOFA .....                         | 49        |
| 6.4          | Hubungan konsentrasi laktat awal dengan unsur-unsur                             |           |



|   |    |
|---|----|
| SOFA.....   | 50 |
| 6.4.1 Hubungan konsentrasi laktat darah dengan disfungsi kardio-<br>vaskuler..... | 50 |
| 6.4.2 Hubungan konsentrasi laktat dengan disfungsi paru .....                     | 50 |
| 6.4.3 Hubungan konsentrasi laktat dengan disfungsi ginjal.....                    | 51 |
| 6.4.4 Hubungan konsentrasi laktat dengan disfungsi Sistem Saraf...                | 52 |
| 6.4.5 Hubungan konsentrasi laktat dengan disfungsi hati.....                      | 53 |
| 6.4.6 Hubungan konsentrasi laktat dengan disfungsi koagulasi.....                 | 53 |
| 6.5 Ketebatasan Penelitian.....   | 54 |
| BAB 7 Kesimpulan dan Saran.....   | 55 |
| Daftar Pustaka.....   | 57 |
| LAMPIRAN  |    |



## DAFTAR GAMBAR

|            |  | Halaman |
|------------|--|---------|
| Gambar 2.1 | Hubungan antara <i>Systemic Inflammatory Response Syndromes (SIRS)</i> , sepsis dan infeksi..... | 5       |
| Gambar 2.2 | Patogenesis sepsis.....  | 9       |
| Gambar 2.3 | Skema proses glikolisis.....   | 12      |
| Gambar 2.4 | Model shunting mikrosirkulasi pada sepsis.....   | 13      |
| Gambar 2.5 | Glikolisis pada sepsis.....  | 15      |
| Gambar 2.6 | Karakteristik fisiologis antara MODS dan berbagai organ yang terkena.....                        | 18      |
| Gambar 3   | Kerangka Konsep.....   | 26      |
| Gambar 4   | Alur Penelitian.....   | 36      |
| Gambar 5.1 | Distribusi sampel menurut jenis kelamin.....   | 38      |
| Gambar 5.2 | Rata-rata dan standar deviasi umur pasien menurut jenis kelamin (Tahun).....                     | 39      |
| Gambar 5.3 | Rata-rata konsentrasi laktat pada pengamatan jam ke-0,24,48 dan 72.....                          | 41      |
| Gambar 5.4 | Rata-rata Skor SOFA pada pengamatan jam ke-0,24,48 dan 72.....                                   | 42      |

**DAFTAR TABEL**

|   | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 2.1 Skor SOFA.....  | 25      |
| Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Sampel.....   | 40      |
| Tabel 5.2 Uji korelasi konsentras laktat awal dengan skor SOFA<br>awal.....           | 43      |
| Tabel 5.3 Hasil Korelasi Rata-rata Konsentrasi Laktat dan Rata-rata<br>Skor SOFA..... | 44      |
| Tabel 5.4 Hasil Uji Normalitas Data Variabel Konsentrasi Laktat dan<br>Skor SOFA..... | 44      |
| Tabel 5.5 Hasil Korelasi Konsentrasi Laktat dan Skor SOFA .....                       | 45      |
| Tabel 5.6 Korelasi Konsentrasi Laktat darah dengan Unsur-Unsur<br>SOFA.....           | 47      |

## DAFTAR SINGKATAN

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>SIRS</b>                    | : <i>Systemic Inflammatory Response Syndromes</i>                                     |
| <b>PICU</b>                    | : <i>Perinatal Intensive Care Unit</i>  |
| <b>NICU</b>                    | : <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>   |
| <b>ICU</b>                     | : <i>Intensive Care Unit</i>  |
| <b>LPS</b>                     | : <i>Lipopolisakarida</i>   |
| <b>LPSab</b>                   | : <i>Lipopolisakarida Antibodi</i>  |
| <b>IL-1</b>                    | : <i>Interleukin-1</i>  |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : <i>Tumor Necrosing Factor <math>\alpha</math></i>                                   |
| <b>IL-6</b>                    | : <i>Interleukin 6</i>  |
| <b>MODS</b>                    | : <i>Multy Organ Dysfunction Syndromes</i>  |
| <b>SOFA</b>                    | : <i>Sequential Organ Failure Assessmnet /Sepsis-Related Organ Failure Assessment</i> |
| <b>ACCP</b>                    | : <i>American Collage of Chest Physicians</i>   |
| <b>SCCM</b>                    | : <i>Society of Critical Care Medicine</i>  |
| <b>PaO<sub>2</sub></b>         | : <i>Tekanan Oksigen arteri</i>   |
| <b>FIO<sub>2</sub></b>         | : <i>Fraksi Inspirasi Oksigen</i>   |
| <b>MAP</b>                     | : <i>Mean Arterial Pressure</i>   |
| <b>CD14+</b>                   | : <i>Cluster Diferrentiation 14</i>   |
| <b>APC</b>                     | : <i>Antigen Presenting Cell</i>  |
| <b>(MHC-II)</b>                | : <i>Major Histocompatibility Complex Class II</i>                                    |
| <b>TCR</b>                     | : <i>T-Cell Receptor</i>  |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | : <i>Interferon Gamma</i>   |
| <b>CSF</b>                     | : <i>Coloni Stimulating Factor</i>  |
| <b>TH-1</b>                    | : <i>T-Helper 1</i>   |
| <b>PGE-2</b>                   | : <i>Protaglandin E-2</i>   |
| <b>PGI-2</b>                   | : <i>Prostaglandin I-2</i>  |
| <b>ICAM-1</b>                  | : <i>Inter Cellulair Adhesion Molecule-1</i>  |

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>CSF</b>       | : <i>Colony Stimulating Factor</i>                         |
| <b>GMPs</b>      | : <i>Guanosin Monophospat</i>                              |
| <b>ATP</b>       | : <i>Adenosin Triphosfat</i>                               |
| <b>NAD</b>       | : <i>Adenin Dinucleotida</i>                               |
| <b>ADP</b>       | : <i>Adenindifosfat</i>                                    |
| <b>NADH</b>      | : <i>Nikotinamida Adenin Dinukleotid Tereduksi</i>         |
| <b>FADH</b>      | : <i>Flavin Adenin Dinukleotida Tereduksi</i>              |
| <b>WMU</b>       | : <i>Weak Microcirculatory Unit</i>                        |
| <b>LDH</b>       | : <i>Lactate Dehydrogenase</i>                             |
| <b>ETC</b>       | : <i>Electron Transport Chain</i>                          |
| <b>Pyr</b>       | : <i>Piruvat</i>   |
| <b>MCT 1</b>     | : <i>Monocarboxylate Ttransporter 1</i>                    |
| <b>EGDT</b>      | : <i>Early Goal Directed Therapy</i>                       |
| <b>ARDS</b>      | : <i>Acute Respiraory Distress Síndrome</i>                |
| <b>ROS</b>       | : <i>Reactive Oxygen Species</i>                           |
| <b>EGF</b>       | : <i>Eendotelial Growth Factor</i>                         |
| <b>APACHE II</b> | : <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i> |
| <b>SAPS</b>      | : <i>Simplified Acute Physiology Score II</i>              |
| <b>HCU</b>       | : <i>High Care Unit</i>                                    |
| <b>USG.</b>      | : <i>Ultrasonography</i>                                   |

## ABSTRACT

**Intorduction.** Sepsis is still as main problem lead to high morbidity and mortality. Most sepsis-related mortality is caused by severe sepsis and septic shock where associate to development of Multiple Organ Dysfunction/Failure. In sepsis patients organ dysfunction/failure occurred as lack of perfusion caused by microcirculation disorder. As consequence, cell performed anaerobic glycolysis and increase lactate production. SOFA is used to measured degree of organ dysfunction/failure comprise such organ ; cardiovascular, respiratory, renal, liver, coagulation, nervus system.

**Material and Methods.** This is a crosectional study that carried out in HCU department of internal medicine Moewardi General Hospital Surakarta during. Blood lactate and SOFA score was examined at intial (0), 24th, 48th, and 72th hour to sample who met criteria. SPSS version 16. for windows was used to analize. Distribution among the data were tested with Kollmogorov-Smirnov, whereas t-test and rank signed wilcoxon test were used to test mean difference among sample with normal distribution and non-normal distribution respectively. Than, Pearson correlation test was performed to test correlation between lactate and SOFA score.

**Result.** Seventeen patients met criteria during August 2008 to December 2008, 13 enroled to analysis. Mean lactate level tend to decreased from initial time to final examination; 2,81 mmol/L, 1,94 mmol/L, 1,69 mmol/L, and 1,60 mmol/L respec - tively. Despite, SOFA score fluctuated by the same time. This study also found that initial lactate level significantly correlate to initial SOFA score ( $r=0,565;p=0,044$ ), mean lactate level correlate to mean SOFA score ( $r=0,769;p=0,002$ ) and lactate level for all observation correlate to SOFA score for all observation ( $r=0,401;p=0,003$ ). Lactate level also correlate to SOFA elements; cardiovascular ( $r=0,393;p=0,004$ ), renal ( $r=0,340;p=0,014$ ), nervus system ( $r=0,323;p=0,019$ ), but not correlate to

respiratory ( $r=-0,254;p=0,069$ ), liver ( $r=0,04;p=0,975$ ) and coagulation ( $r=-0,153;p=0,277$ )

**Conclusion.** 1) Blood lactate level had positive correlation to Multiple organ dysfunction/failure measured with SOFA score. This is shown as significantly correlation between initial lactate level and initial SOFA score, mean lactate level and mean SOFA score, lactate level and SOFA score for all observation. 2) Correlation between lactate level and element of SOFA score were significant for cardiovascular, renal, nervous system but not for respiratory, liver and coagulation.

**Key words.**

Sepsis, Multiple organ dysfunction, blood lactate, SOFA.

## ABSTRAK

**Pendahuluan.** Sepsis masih merupakan masalah yang sangat penting karena tingkat mortalitas dan morbiditasnya yang masih tinggi. Kematian kebanyakan terjadi oleh karena sepsis berat dan syok septik. Kedua hal ini terkait dengan timbulnya disfungsi organ yang terjadi oleh karena beberapa sebab. Pada sepsis disfungsi organ terjadi oleh karena hipoksia jaringan akibat gangguan perfusi yang disebabkan disfungsi mikrosirkulasi. Akibatnya terjadi peningkatan metabolisme anaerobik dengan hasil akhir peningkatan konsentrasi laktat darah. SOFA merupakan alat untuk mengukur beratnya disfungsi/gagal organ yang meliputi ; kardivaskuler, paru, ginjal, sistem saraf pusat, hati dan koagulasi.

**Metode penelitian.** Penelitian ini merupakan penelitian crossectional dimana pasien sepsis yang dirawat di HCU RS Dr Moewardi yang memenuhi kriteria inklusi diperiksa konsentrasi laktat darah dan skor SOFA pada jam ke-0, 24, 48 dan 72. Sampel darah diambil dari arteri. Kemudian data yang diperoleh diolah menggunakan SPSS version 16. for Windows. Uji Kolmogorov-Smirnov dilakukan untuk menguji apakah data yang diperoleh berdistribusi normal atau tidak. Uji t (t-test) dan uji beda tahap bertanda (rank signed Wilcoxon test) digunakan menguji beda rata variabel yang berdistribusi normal dan tidak normal. Untuk mengetahui korelasi konsentrasi laktat darah dan Skor SOFA dilakukan dengan menggunakan Uji korelasi pearson.

**Hasil.** Selama periode Agustus 2008 sampai dengan Desember 2008 tercatat 17 penderita sepsis yang memenuhi kriteria penelitian. Dari 17 penderita sepsis yang diikutsertakan dalam penelitian 13 memenuhi syarat untuk analisis. Ada kecenderungan rata-rata konsentrasi laktat yang menurun dari pengamatan jam ke-0 hingga jam ke-72 yaitu 2,81 mmol/L, 1,94 mmol/L, 1,69 mmol/L, dan 1,60 mmol/L. Sedangkan pengamatan terhadap skor SOFA menunjukkan hasil yang berfluktuasi. Terdapat korelasi yang bermakna pada Uji korelasi konsentrasi laktat darah awal



dengan skor SOFA awal ( $r=0,565;p=0,044$ ), rata konsentrasi laktat darah dengan rata skor SOFA ( $r=0,769;p=0,002$ ) dan korelasi antara konsentrasi laktat seluruh pengamatan dengan skor SOFA seluruh pengamatan ( $r=0,401;p=0,003$ ). Sedangkan korelasi konsentrasi laktat darah dengan unsur-unsur SOFA bermakna pada organ kardiovaskuler ( $r=0,393;p=0,004$ ), ginjal ( $r=0,340;p=0,014$ ), sistem saraf pusat ( $r=0,323;p=0,019$ ) dan tidak bermakna dengan organ paru ( $r=-0,254;p=0,069$ ), hati ( $r=0,04;p=0,975$ ) dan koagulasi ( $r=-0,153;p=0,277$ ).

**Kesimpulan.** 1) Konsentrasi laktat darah mempunyai korelasi positif dengan sindrom disfungsi/gagal organ multipel yang diukur dengan Skor SOFA. Korelasi ini ditunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara konsentrasi laktat awal dengan skor SOFA awal, rata-rata konsentrasi laktat darah dengan rata-rata skor SOFA dan konsentrasi laktat darah dan skor SOFA keseluruhan pengamatan. 2) Korelasi/hubungan antara konsentrasi laktat darah dengan unsur-unsur SOFA bermakna pada organ ; kardiovaskuler, Ginjal, sistem saraf pusat. Sedangkan pada organ ; paru, liver, dan koagulasi. tidak bermakna

**Kata Kunci;**

Sepsis, disfungsi organ multiple, SOFA, laktat darah

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Sepsis adalah *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri gram negatif maupun positif, jamur, virus, dan parasit (James, 2005; Guntur, 2008). Morbiditas dan mortalitas sepsis di Indonesia masih sangat tinggi. Dari hasil penelitian yang dilakukan selama Januari 2006 – Desember 2007 di bagian PICU/NICU Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta-Indonesia, terdapat angka kejadian sepsis 33,5% dengan tingkat mortalitas sebesar 50,2% (Pudjiastuti, 2008). Sehingga sepsis masih merupakan masalah klinis yang penting meskipun telah terjadi kemajuan di bidang terapi, seperti penggunaan *activated protein-C* dan penggunaan glukokortikoid dosis rendah (Rice, 2005; Xiao, 2006). Sepsis berat terjadi kira-kira 3 orang tiap 1000 orang penduduk pertahun dan merupakan 2% dari jumlah pasien rawat tinggal di rumah sakit. Tiga persen diantara pasien tersebut akan mengalami syok sepsis dan 10 diantaranya memerlukan perawatan di Ruang Intensif (ICU). Kematian yang disebabkan oleh sepsis berat sebesar 30% dan 50%-60% diantaranya disebabkan oleh syok sepsis (Annane, 2002).

Sepsis adalah *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri gram negatif maupun positif, jamur, virus, dan parasit (Guntur, 2008; James *et al.*, 2005). LPS bersama dengan antibodi

di dalam serum darah penderita membentuk LPSab (*Lipo Poli Sakaride antibodi*). LPSab dengan perantaraan reseptor CD14<sup>+</sup> akan bereaksi dengan makrofag, kemudian mengekspresikan imunomodulator yaitu: IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 (Guntur, 2001).

Laktat dianggap sebagai produk samping proses glikolisis pada kondisi hipoksia. Pada keadaan basal laktat diproduksi sebanyak 0,8 – 1,0 mmol/kg BB/jam secara kontinyu oleh otot skelet, kulit, otak, sel darah merah, saluran cerna, dan medula ginjal. Laktat paling banyak digunakan oleh hati, ginjal, dan otot jantung. Laju bersihan laktat (*lactate clearance rate*) dapat mencapai konsentrasi 320 mmol/L/jam. Bila produksi melampaui laju bersihan akan timbul hiperlaktatemia, namun dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara produksi dan metabolisme laktat (Gladden, 2004). Hiperlaktatemia pada sepsis terjadi karena adanya hipoperfusi jaringan, dan laktat mewakili petanda adanya hipoksia jaringan. Hal ini terjadi karena adanya disfungsi mikrosirkulasi yang sudah terjadi sejak awal sepsis dan merupakan stadium kritis awal kondisi hipoksia jaringan dan gagal organ (Suitoma, 2000; Koch, 2001).

Disfungsi organ multipel (*Multiple organ dysfunction / MOD*), dikenal juga sebagai gagal organ multisistem. Sindrom gagal organ multipel merupakan pola klinis dari disfungsi organ yang beruntun dan progresif yang biasa terjadi pada pasien dengan penyakit kritis (Brealey, 2000). Beberapa sistem organ yang potensial mengalami disfungsi atau gagal organ adalah disfungsi sistem sirkulasi, disfungsi

pernafasan, disfungsi hati, disfungsi ginjal, dan disfungsi sistem saraf pusat. Sindrom disfungsi organ multipel berhubungan dengan *injury* sel parenkhim dan sel endotel secara luas, melalui beberapa mekanisme sebagai berikut ; hipoksik-hipoksia, sitotoksitas langsung, apoptosis dan immunosupresi (Sharma, 2006).

*Sepsis-related Organ Failure Assessment*, yang kemudian dikenal dengan *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* diperkenalkan pada tahun 1994. Tujuannya adalah untuk menilai tingkat keparahan penyakit berdasarkan derajat disfungsi organ secara serial setiap waktu. Skor SOFA terdiri atas penilaian 6 sistem organ yaitu; respirasi, koagulasi, hati, ginjal, kardiovaskuler dan sistem saraf pusat. Masing-masing mempunyai nilai antara 0 – 4 berdasarkan derajat disfungsinya (Vincent, 1996).

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah konsentrasi laktat darah berhubungan dengan derajat Disfungsi Multi Organ (*Multy Organ Dysfunction/MOD*) pada pasien sepsis ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- 1) Mengetahui hubungan konsentrasi laktat darah dengan disfungsi organ multipel /*Multy Organ Dysfunction Syndromes (MODS)* pada pasien sepsis yang diukur dengan skor SOFA.

- 2) Mengetahui hubungan konsentrasi laktat darah dengan dengan unsur-unsur SOFA.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi mengenai hubungan antara konsentrasi laktat darah dengan disfungsi organ multipel/*Multy Organ Dysfunction Syndromes* pada pasien sepsis

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

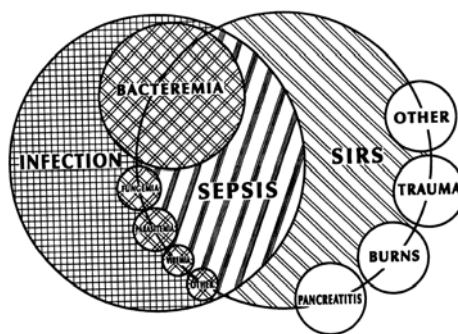
- 1) Memberikan kewaspadaan dini terhadap timbulnya MODS dengan mengukur konsentrasi laktat darah.
- 2) Mencegah timbulnya MODS dengan penanganan sepsis sejak dini dengan mengetahui konsentrasi laktat darah.
- 3) Penelitian ini bisa digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 SEPSIS

#### 2.1.1 Definisi Sepsis

Sepsis adalah Sindrom Respon Inflamasi Sistemik (SRIS)/*Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri gram negatif maupun positif, jamur, virus dan parasit (Guntur, 2008; James, 2005). *The Concensus Conference on American Collage of Chest Physicians /Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)* menggambarkan sepsis seperti pada gambar 1 (Bone, 1992).



(Dikutip dari Bone R, 1992).

Gambar 2.1 Hubungan antara *Systemic Inflammatory Response Syndromes* (SIRS), sepsis dan infeksi

Kriteria Sindrom Respon Inflamasi Sistemik (SRIS) adalah bila didapatkan 2 gejala atau lebih dari keadaan berikut (Bone, 1992; Levy, 2003; Guntur, 2001) :

- 1) Suhu badan  $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$ .
- 2) Frekuensi pernafasan  $>20$  nafas/menit.
- 3) Frekuensi denyut jantung  $>90$  kali/menit.
- 4) Hitung Leukosit  $>12,000/\mu\text{L}$ ,  $<4,000/\mu\text{L}$ , atau  $>10\%$  sel darah putih muda (bands).

Sedangkan definisi sepsis berat adalah sepsis dengan satu atau lebih tanda disfungsi organ, yaitu :

- 1) Kardiovaskuler : tekanan darah sistolik arteri  $\leq 90$  mmHg atau tekanan nadi rerata (*mean arterial pressure*)  $\leq 70$  mmHg yang tidak respon terhadap pemberian cairan intravena.
- 2) Ginjal: produksi urine  $<0.5$  mL/kg per jam selama 1 jam meskipun telah dilakukan resusitasi cairan dengan adekuat.
- 3) Pernafasan:  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 250$  atau, bila paru-paru merupakan satu satunya yang mengalami disfungsi organ  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ .
- 4) Hematologi: Hitung trombosit  $<80,000/\text{L}$  atau penurunan hitung trombosit 50% dari nilai tertinggi yang tercatat dalam 3 hari terakhir.
- 5) Asidosis metabolik yang tidak dapat dijelaskan, dengan pH  $\leq 7.30$  atau kekurangan basa (*base deficit*)  $\geq 5.0$  mEq/L dan konsentrasi laktat plasma  $>1.5$  kali nilai batas atas normal.

- 6) Resusitasi cairan yang adekuat: *Pulmonary artery wedge pressure*  $\geq 12$  mmHg atau tekanan vena sentral  $\leq 8$  mmHg.

Syok Sepsis adalah Sepsis dengan hipotensi (tekanan darah sistolik arteri)  $< 90$  mmHg atau  $40$  mmHg kurang dari tekanan darah normal pasien untuk sekurangnya 1 jam meskipun telah dilakukan resusitasi cairan adekuat ; atau memerlukan vasopresor untuk mempertahankan tekanan darah sistolik  $\geq 90$  mmHg atau *MAP*  $\geq 70$  mmHg. Syok Sepsis Refrakter adalah syok sepsis yang telah berlangsung  $> 1$  jam dan tidak respon terhadap pemberian cairan atau vasopresor.

Sindrom disfungsi organ multipel (*Multiple organ dysfunction syndrome/ MODS*) adalah disfungsi lebih dari 1 organ dan memerlukan intervensi untuk menjaga homeostasis

### 2.1.2 Patogenesis Sepsis

Penyebab sepsis paling banyak adalah berasal dari stimulasi toksin baik dari endotoksin gram (-), ataupun eksotoksin gram (+). Endotoksin adalah lipopolisakarida (LPS) yang berasal dari dinding sel bakteri Gram (-) merupakan stimulator kaskade inflamasi yang sangat kuat dan merupakan pencetus terjadinya sepsis oleh karena bakteri Gram (-) (Bernard *et al.*, 1994). Lipopolisakarida bersama dengan antibodi penderita membentuk LPSab (*Lipo Polisakaride Antibody*). LPSab yang berada dalam darah dengan perantara reseptor CD14+ akan bereaksi dengan makrofag. Kemudian makrofag akan mengekspresikan imunomodulator yaitu: IL-1,

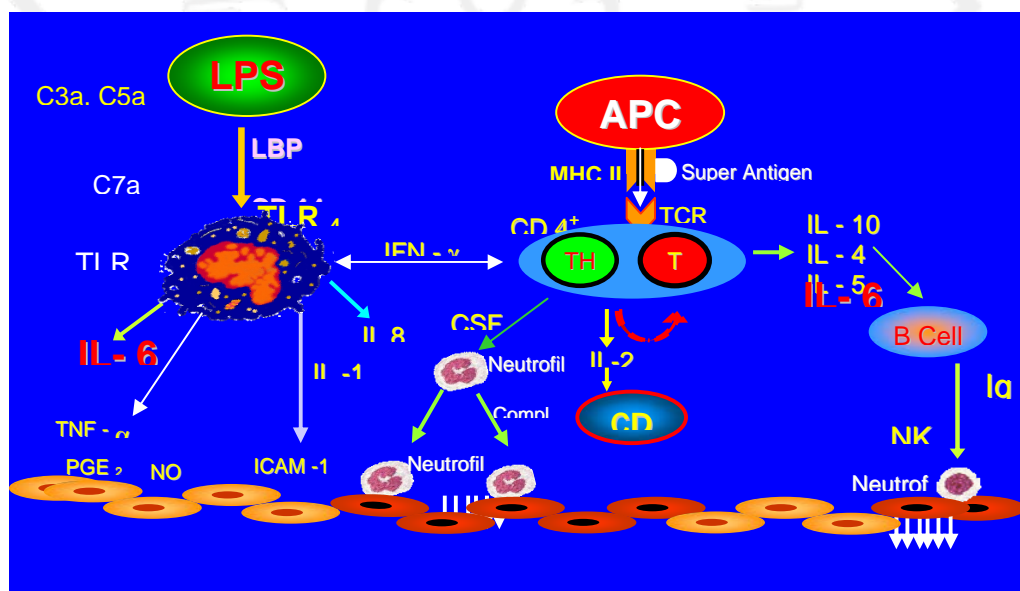


TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi. Reaksi di atas hanya dapat terjadi pada bakteri gram (-) yang mempunyai LPS pada dindingnya (Guntur, 2001).

Sepsis selain disebabkan oleh endotoksin dapat pula disebabkan oleh eksotoksin, jamur, virus dan parasit yang berperan sebagai superantigen. Superantigen ini dapat secara langsung mengadakan ikatan dan mestimulasi limfosit T tanpa melalui *Antigen Presenting Cell* (APC). Superantigen bersama dengan *Major Histocompatibility Complex Class II (MHC-II)* yang bermuatan polipeptida dengan perantaraan *T-Cell Receptor* (TCR) akan berikatan dengan CD4+ (TH1 dan TH2). Sebagai akibat dari reaksi tersebut limfosit T akan mengeluarkan substansi dari TH-1 sebagai imunomodulator yaitu: IFN- $\gamma$ , IL-2, dan *Coloni Stimulating Faktor* (CSF). TH-2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10 (Guntur, 2001).

IFN- $\gamma$  merangsang makrofag mengeluarkan IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-8. Sitokin IL-1 dan TNF- $\alpha$  sangat berperan pada saat terjadi sepsis. Pada beberapa penelitian, selama terjadi sepsis peningkatan konsentrasi IL-1 dan TNF- $\alpha$  berkorelasi dengan keparahan sepsis dan kematian. Sitokin IL-1 dan TNF- $\alpha$  selain menyebabkan reaksi berlebihan pada sepsis juga dapat merusak endotel pembuluh darah. IL-1 sebagai imunomodulator utama juga mempunyai efek pada sel endotel termasuk pembentukan prostaglandin E-2 (PGE-2), prostaglandin I-2 (PGI-2), dan merangsang ekspresi *Inter Cellulair Adhesion Molecule 1* (ICAM-1) (Guntur, 2001).

Adanya ICAM-1 menyebabkan neutrofil yang telah tersensitasi oleh CSF mudah mengadakan adhesi. Neutrofil yang beradhesi dengan endotel mengeluarkan lisozim yang akan menyebabkan endotel mengalami lisis, akibatnya endotel terbuka. Neutrofil yang membawa superoksida akan mempengaruhi oksigenasi pada mitokondria dan siklus GMPs. Akibat dari proses tersebut endotel menjadi nekrosis dan terjadi kerusakan endotel pembuluh darah. Dengan rusaknya endotel akan menyebabkan terjadinya gangguan vaskuler (*Vascular leak*), sehingga menyebabkan terjadinya gagal organ yang multipel (MOF) dan syok sepsis yang berakhir dengan kematian (Guntur, 2001).



(Dikutip dari Guntur, 2001)

Gambar 2.2 Patogenesis sepsis

Untuk mencegah proses peradangan lebih lanjut, TH-2 mengekspresikan IL-10 dan IL-4 sebagai sitokin anti inflamasi yang menghambat aktifitas IFN- $\gamma$ , IL-1 dan TNF- $\alpha$  dan fungsi dari APC. IL-10 juga memperbaiki jaringan yang rusak akibat peradangan. Apabila IL-10 meningkat lebih tinggi pada sepsis yang berat, maka syok septik dapat dicegah (Gambar 2.2).

## 2.2 Metabolisme Laktat

### 2.2.1 Glikolisis, Siklus Krebs dan Fosforilasi Oksidatif

Pada keadaan normal sel manusia dalam menjalankan fungsinya mempertahankan homeostasis memerlukan persediaan energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP). Proses kimia dimulai dengan reaksi glukosa, dengan hasil akhir ATP, karbondioksida (CO<sub>2</sub>) dan air (H<sub>2</sub>O). Proses pemecahan glukosa secara lengkap hingga menghasilkan ATP, CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O memerlukan sedikitnya 2 proses yaitu glikolisis dan respirasi aerobik (Kruse, 2002; Fall and Szerlip, 2005; Levy, 2006).

Jalur glikolisis berlangsung di dalam sitosol sel dengan hasil akhir sebagai berikut ;



Rangkaian reaksi pemecahan glukosa dengan nikotinamid adenin dinukleotida (NAD), adenindifosfat (ADP) serta fosfat organik (Pi) akan menghasilkan 2 piruvat, 2 nikotinamid adenin dinukleotid tereduksi (NADH), dan 2 ATP. Piruvat hasil proses glikolisis akan masuk mitokondria dan menghasilkan asetil-KoA (Kruse, 2002

;Gutierrez, 1996). Selanjutnya asetil-KoA akan masuk ke dalam siklus Krebs dan siklus asam sitrat untuk menghasilkan 6 NADH, 2 flavin adenin dinukleotida tereduksi (FADH) dan 4 CO<sub>2</sub>, seperti tampak pada gambar 3 (Kruse,2002 ; Fall and Szerlip, 2005; Levy, 2006); Phypers, 2006) Elektron dari NADH dan FADH akan masuk ke dalam rantai transpor elektron yang terletak di bagian dalam mitokondria, untuk menghasilkan ATP melalui proses fosforilasi oksidatif. Setiap 1 NADH akan menghasilkan tambahan 3 ATP sedangkan 1 FADH menghasilkan 2 ATP. Dari keseluruhan reaksi ini setiap mol glukosa akan menghasilkan 36 atau 38 ATP (Mayes, 1983; Gutierrez, 1996).

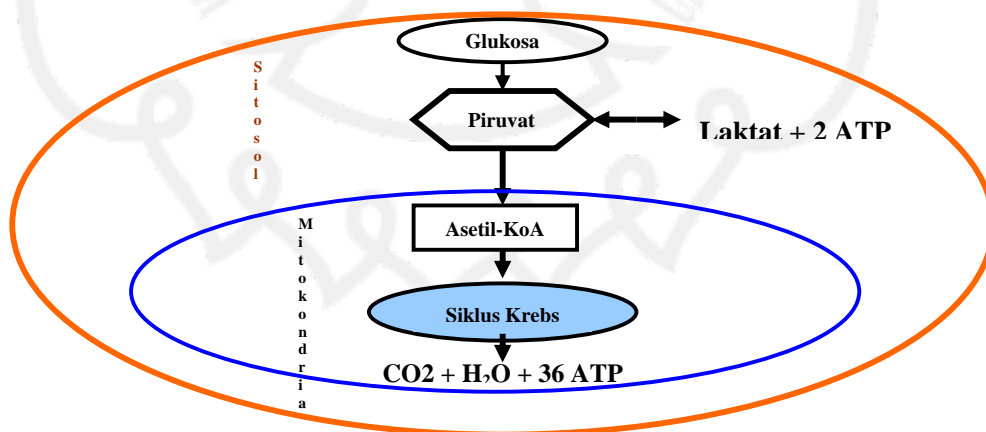
### **2.2.2 Sintesis Laktat**

Laktat hampir sepanjang abad ke-20, dianggap sebagai produk buangan proses glikolisis akibat hipoksia dan merupakan faktor penting yang menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan yang diinduksi oleh asidosis. Beberapa penelitian membuktikan laktat sebagai perantara berbagai proses metabolik, khususnya sebagai bahan bakar proses metabolisme aerobik dan juga sebagai mediator berbagai reaksi redoks diantara berbagai kompartemen baik di dalam sel maupun antar sel (Gladden, 2004).

Pada keadaan basal diproduksi laktat sebanyak 0,8 – 1,0 mmol/kg/jam secara kontinyu oleh otot skelet, kulit, otak, sel darah merah, saluran cerna, dan medula ginjal. Laktat paling banyak digunakan oleh hati, ginjal, dan otot jantung. Laju

bersihan laktat (*lactate clearance rate*) dapat mencapai konsentrasi 320 mmol/L/jam. Bila produksi melampaui laju bersihan tersebut akan timbul hiperlaktatemia.

Dalam keadaan normal glukosa dimetabolisme melalui jalur aerobik dengan cara diubah menjadi piruvat, kemudian piruvat masuk kedalam siklus Krebs. Produksi energi melalui jalur aerobik ini sebanyak 36 atau 38 ATP. Pada keadaan anaerob setiap molekul piruvat dimetabolisir menjadi laktat menghasilkan 2 ATP (gambar 2.3) (Fall and Szerlip, 2005; Levy, 2006). Laktat yang terbentuk akan masuk dalam sirkulasi dan menyebabkan penurunan pH, jika kebutuhan oksigen terpenuhi kembali, maka laktat akan diubah di hati menjadi piruvat dan akan masuk kembali kedalam siklus Krebs. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara produksi dan metabolisme laktat.



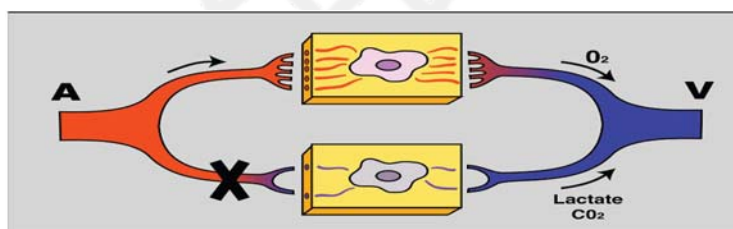
(dikutip dari Levy, 2006)

Gambar 2.3 Skema proses glikolisis

### 2.2.3 Laktat pada Sepsis

Alasan penting terjadinya laktatemia pada sepsis adalah adanya hipoperfusi jaringan, dan laktat mewakili petanda adanya hipoksia jaringan. Pada sepsis dan SIRS diketahui terjadi gangguan mikrosirkulasi yang menyebabkan hipoksia jaringan, dan mengakibatkan disfungsi organ dan gagal organ multipel (Suitoma *et al.*,2000; Koch, 2001). Disfungsi mikrosirkulasi sudah terjadi sejak awal sepsis dan merupakan stadium kritis awal kondisi hipoksia jaringan dan gagal organ.

Akibat disfungsi mikrosirkulasi terdapat daerah dengan unit mikrosirkulasi yang lemah atau *weak microcirculatory unit* (WMU), sehingga aliran darah tidak dapat atau kurang melalui daerah tersebut, dan aliran darah akan pindah (*shunting*) melewati daerah lain yang tidak mengalami WMU (gambar 2.4) (Trzeciak, 2005). Dalam keadaan normal  $pO_2$  di dalam mikrosirkulasi sama atau sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan  $pO_2$  di pembuluh darah vena. Pada keadaan shunting  $pO_2$  di pembuluh darah vena lebih tinggi dibandingkan dengan  $pO_2$  mikrosirkulasi, atau terjadi gap  $pO_2$  dan dikenal sebagai teori shunting pada sepsis (Ince C 1999; Buwalda, 2002).



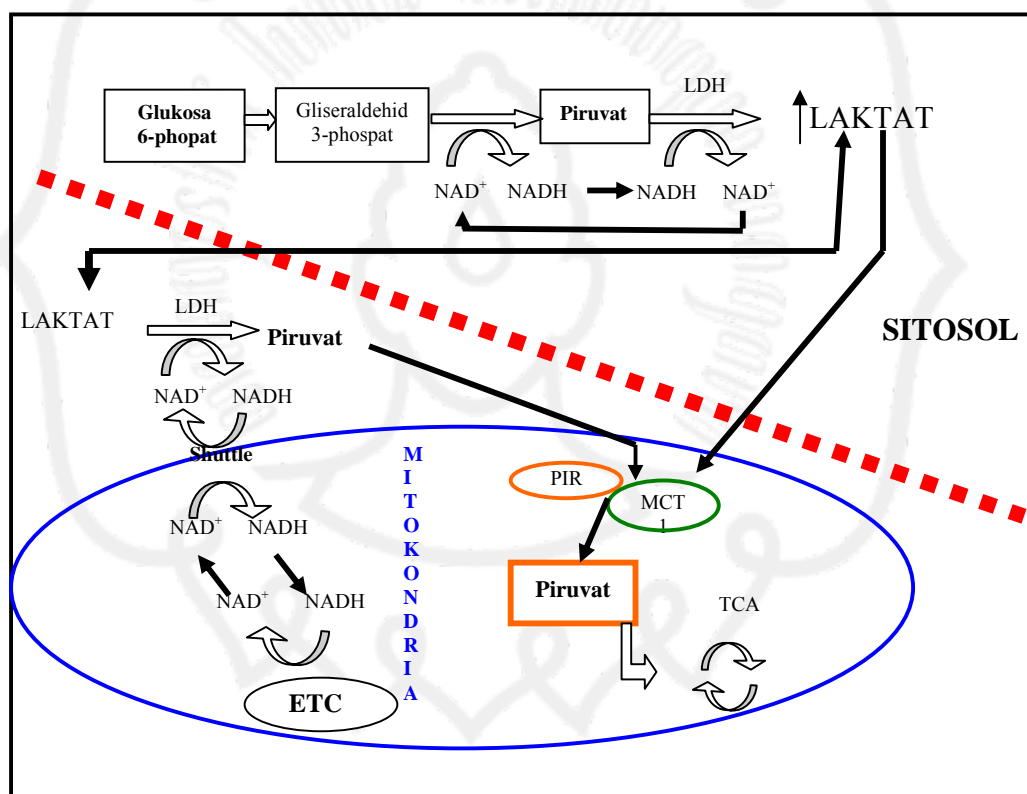
(dikutip dari Trzeciak, 2005)

Gambar 2.4 Model shunting mikrosirkulasi pada sepsis

Bila hantaran oksigen tidak mencukupi kebutuhan oksigen jaringan, terjadi mekanisme kompensasi dengan meningkatkan ekstraksi oksigen. Bila mekanisme kompensasi telah mengalami kelelahan maka terjadi hipoksia jaringan yang menyebabkan metabolisme anaerobik dan sebagai akibatnya terjadi peningkatan produksi laktat (Gladden, 2004).

Sejak abad 18, beberapa penelitian menunjukkan bahwa anoksia dan hipoksia merangsang produksi laktat seluler (Gladden, 2004). Araki *et al.*, (dikutip oleh Karlsson, 1971) melaporkan peningkatan produksi laktat dalam darah dan urin binatang coba yang dijadikan hipoksia. Hill *et al.*, berpendapat bahwa asam laktat meningkat selama latihan otot oleh karena kekurangan O<sub>2</sub> untuk kebutuhan energi kontraksi otot. Tidak ada kesepakatan apakah konsentrasi O<sub>2</sub> kurang dari atau sama dengan -5 torr menyebabkan pergantian sitokrom terbatas-O<sub>2</sub> dan karena itu terjadi fosforilasi oksidatif terbatas-oksigen, suatu keadaan yang dinamakan *disoksia*. Masalah kemudian muncul pada penerapan konsep ini, misalnya; peningkatan produksi dan akumulasi laktat mengindikasikan adanya disoksia. Anggapan ini melahirkan kerangka kerja konsep ambang anaerobik yang dicetuskan dan dipelopori oleh Wasserman *et al.*, (dikutip Gladden, 2004) dasar paradigma ambang anaerobik adalah peningkatan produksi laktat selama kontraksi otot merupakan akibat fosforilasi oksidatif terbatas-Oksigen.

Bila oksigen terbatas, reoksigenasi NADH yang terbentuk selama glikolisis terganggu. Pada keadaan ini, NADH mengalami reduksi bersama dengan reduksi piruvat menjadi laktat, NAD yang terbentuk digunakan untuk glikolisis lebih lanjut (Gambar 2.5) dengan demikian glikolisis dapat terjadi pada keadaan anaerob, tetapi jumlah energi yang dilepaskan per mol glukosa yang dioksidasi lebih sedikit (Gladden, 2004).



(Dikutip dari Gladden, 2004)

Gambar 2.5. Glikolisis pada sepsis.

LDH : *Lactate Dehydrogenase*; ETC : *Electron Transport Chain*

Pyru : *Piruvat*, MCT 1 : *Monocarboxylate Transporter 1*



Kondisi lain seperti disfungsi atau kekurangan laktat dehidrogenase, gagal hati, penggunaan epinephrin, dan meningkatnya katabolisme protein dapat meningkatkan konsentrasi laktat pada sepsis (Suitoma *et al.*, 2000).

Apapun alasannya, hiperlaktatemia masih tetap merupakan petanda prognosa sepsis yang cukup bisa diandalkan. Konsentrasi laktat awal, konsentrasi laktat puncak, durasi laktatemia, dan laktat klirens dalam 6 jam pertama mampu memprediksi *survival* pada sepsis (Bakker, 1991; Nguyen, 2004). Konsentrasi laktat arteri lebih 4 mmol/L yang diukur di ruang gawat darurat mempunyai spesifitas yang tinggi untuk mengenali *outcome* yang jelek pasien-pasien di rumah sakit dengan gejala dan tanda infeksi (Shapiro, 2005 ; Trzeciak, 2005).

Pasien sepsis yang masih mempunyai respon kompensasi autonom, seperti pada orang usia muda, mungkin mempunyai konsentrasi laktat tinggi sebagai tanda adanya hipoperfusi global (*global hypoperfusion*) walaupun parameter hemodinamik stabil. Rivers *et al.*, (seperti dikutip Bennet 2005) dalam studi EGDT, mendapatkan pasien dengan konsentrasi laktat yang meningkat tetapi dengan tekanan darah normal dalam kelompok terapi standar mempunyai mortalitas pada hari ke-60 hampir 70%, sedangkan pada keseluruhan kelompok terapi standar sebesar 46,5%. (Bennet, 2005 ; Trzeciak, 2005)

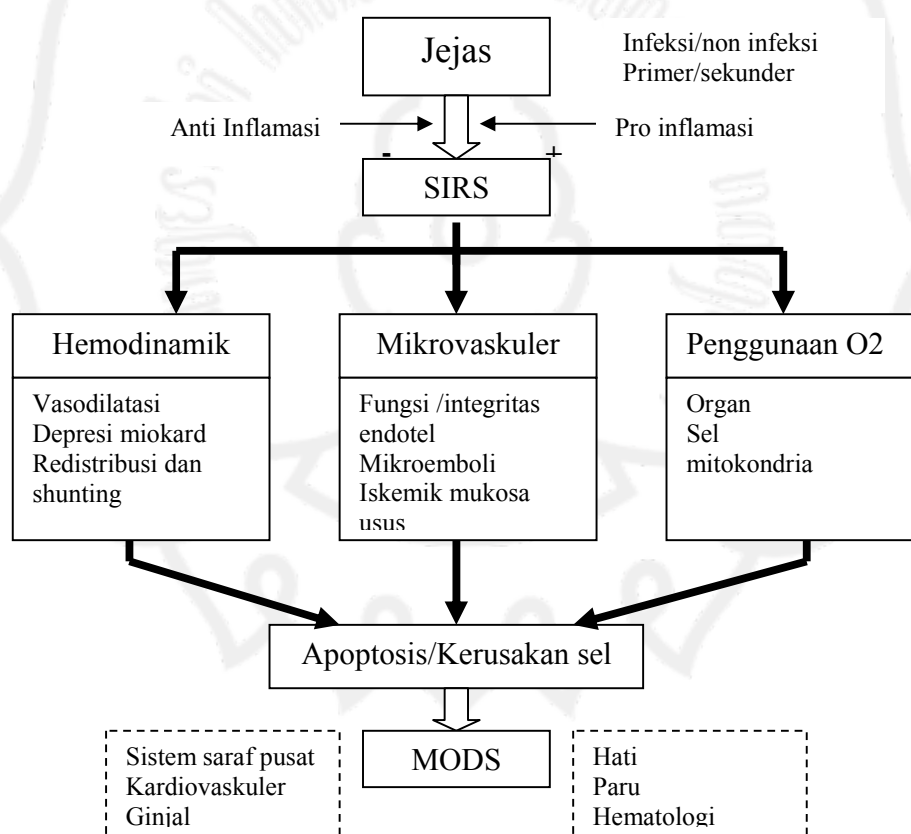
### **2.3 Disfungsi organ multipel (*Multiple organ dysfunction /MOD*).**

Sindrom Disfungsi Organ Multipel (*Multiple Organ Dysfunction Sidromes / MODS*), dikenal juga sebagai sindrome gagal organ multisistem. Sindrom gagal

organ multipel merupakan pola klinis dari disfungsi organ yang beruntun dan progresif yang biasa terjadi pada pasien dengan penyakit kritis (Brealey, 2000). *The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992* mendefinisikan MODS sebagai adanya gangguan fungsi organ pada pasien penyakit akut sedemikian hingga homeostatis tidak dapat dipertahankan tanpa suatu intervensi. MODS dibagi menjadi primer atau sekunder. Pada MODS primer disfungsi organ terjadi oleh karena akibat jejas secara langsung dimana disfungsi organ terjadi pada awal dan diakibatkan oleh jejas itu sendiri. Sedangkan pada MODS sekunder disfungsi/gagal organ tidak sebagai akibat langsung dari jejas yang ada, tetapi sekunder oleh karena respon pejamu terhadap jejas primer, seperti infeksi. Dalam hal ini aktivasi kaskade inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan yang jauh dari sumber jejasnya (Moreno, 2002). MODS secara luas dianggap sebagai penyebab utama mortalitas dan morbiditas pasien-pasien yang dirawat di ICU (Vincent, 1998). MODS (gambar 2.6) terjadi bila respon inflamasi atau anti inflamasi pejamu berlebihan, dan kematian dapat terjadi bila respon pejamu terhadap *injury* berlebihan atau mengalami insufisiensi (Johnson, 2001).

Walaupun manifestasinya dapat segera dikenali pada pasien-pasien dengan penyakit kritis, akan tetapi karakternya sebagai suatu sindrom yang diskrit dengan dasar patologis yang lazim dan terukur masih merupakan suatu masalah tersendiri. Pertama, pasien yang dirawat di rumah sakit biasanya datang dengan berbagai derajat gangguan fisiologis yang telah ada, sehingga kadang sulit untuk membedakan apakah

hal tersebut merupakan proses yang akut dengan potensi yang masih *reversible* atau merupakan proses kronik dan *irreversible*. Kedua, spektrum kelainan yang menyebabkan pasien harus dirawat di ICU umumnya meliputi penyakit yang menyebabkan *injury* pada organ secara langsung, misalnya pneumonia atau trauma yang menyebabkan *acute lung injury (ALI)*, iskemik vaskuler mesenterik yang menyebabkan disfungsi hepar (Marshall, 2001).



(Dikutip dari Johnson, 2001)

Gambar 2.6 Karakteristik fisiologis antara MODS dan berbagai organ yang terkena.

Beberapa sistem organ yang potensial mengalami disfungsi/gagal organ adalah sebagai berikut ;

### **2.3.1 Disfungsi Kardiovaskuler**

Terjadi kekacauan autoregulasi sistem sirkulasi pada sepsis. Mediator vasoaktif menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas mikrovaskuler pada tempat infeksi. Disamping itu juga terjadi gangguan sekresi vasopresin yang menyebabkan vasodilatasi yang persisten (Breasley 2000; Sharma, 2006).

Mikrosirkulasi merupakan target organ penting yang mengalami *injury* pada sepsis. Penurunan jumlah kapiler fungsional menyebabkan ketidakmampuan melakukan ekstraksi oksigen secara maksimal. Hal ini disebabkan oleh penekanan kapiler baik secara intrinsik maupun ekstrinsik dan penyumbatan lumen pembuluh darah oleh sel-sel darah. Meningkatnya permeabilitas pembuluh darah menyebabkan edema jaringan dengan cairan yang kaya protein (Vincent, 2005; Sharma, 2006).

Pada sepsis berat, disfungsi mikrosirkulasi dan depresi mitokondria menyebabkan distres jaringan regional, oleh karena hipoksia jaringan yang menetap. Kondisi ini dinamakan sindroma distres mitokondria dan mikrosirkulasi (Sharma, 2006).

### **2.3.2 Disfungsi Paru.**

Jejas endotel vaskuler paru menyebabkan gangguan aliran darah kapiler dan meningkatkan permeabilitas mikrovaskuler, menyebabkan edema alveolar dan

intersisial. Neutrofil yang terperangkap dalam mikrosirkulasi pulmonal mengawali dan memperkuat jejas pada membran kapiler alveolar. *Acute Respiratory Distress Síndrome (ARDS)* merupakan manifestasi tersering dari disfungsi pulmonal (Bathia, 2004; Sharma, 2006).

### **2.3.3 Disfungsi Hati**

Berdasarkan peran hati sebagai pertahanan pejamu (Host), fungsi sintetik yang tidak normal akibat disfungsi hati, dapat berperan dalam inisiasi maupun progresivitas sepsis. Sistem retikuloendotelial hati bertindak sebagai lini pertama pertahanan dalam membersihkan bakteri maupun produknya sehingga disfungsi hati menyebabkan produk-produk tersebut keluar ke dalam sirkulasi sistemik (Sharma, 2006).

### **2.3.4 Disfungsi Ginjal**

Gagal ginjal akut sering timbul menyertai sepsis berkaitan dengan akut tubuler nekrosis. Mekanismenya melalui hipotensi sistemik, vasokonstriksi ginjal secara langsung, pelepasan sitokin (misal, TNF) dan aktivasi neutrofil oleh endotoksin dan peptida yang lain, yang turut berperan dalam *injury* ginjal (Sharma, 2006). Banyak mekanisme dimana leukosit menyebabkan kerusakan ginjal. Leukosit diaktivasi oleh mediator inflamasi yang meliputi sitokin, khemokin, eukosanoids, ROS, yang memacu ekspresi molekul adhesi yang mengikat reseptor yang ada pada endotel yang

teraktivasi, leukosit direkrut dan diaktivasi oleh kemokin yang dirangsang oleh IL-1 dan TNF- $\alpha$ . IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  menyebabkan berbagai perubahan yang merusak epitel sel tubulus. Sitokin-sitokin tersebut juga merusak matrik adhesi sel yang tergantung integrin  $\beta$ -1. Aktivitas mieloperoksidase juga meningkat segera setelah terjadi jejas iskemik yang berasal dari makrofag dan/atau neutrofil (Bonventre, 2004). Hal yang hampir sama juga dikemukakan oleh Vervloet *et al.*, dimana respon inflamasi penjamu yang dibangkitkan oleh sepsis bisa mempengaruhi ginjal baik secara langsung maupun tidak langsung. Faktor hemodinamik dan inflamasi secara sinergis dapat menyebabkan jejas pada sel yang mengakibatkan overload Ca<sup>+</sup> intrasel, apoptosis atau kematian sel, menyebabkan disfungsi tubulus dan glomerulus (Vervloet, 2002).

### **2.3.5 Disfungsi Sistem Saraf Pusat**

Keterlibatan sistem saraf pusat pada sepsis menyebabkan ensefalopati dan neuropati perifer. Namun demikian mekanisme yang mendasarinya hingga saat ini belum jelas (Sharma, 2006).

### **2.3.6 Disfungsi Sistem Koagulasi**

Trombositopenia sering terjadi pada sepsis dan sepsis merupakan faktor resiko terjadinya trombositopenia. Akan tetapi bagaimana mekanisme sesungguhnya bagaimana terjadinya trombositopenia pada sepsis hingga saat ini belum jelas

(Sharma, 2006). Hack berpendapat bahwa penurunan jumlah trombosit pada sepsis dapat merupakan akibat adanya aktivasi koagulasi atau akibat proses yang lain. Hal ini didasari oleh hasil penelitian pada model binatang coba sepsis yang secara mengejutkan tidak ada penghambat pembekuan yang menunjukkan penghambatan penurunan trombosit meskipun secara efektif agen tersebut dapat menghambat pembentukan trombin (Hack, 2002).

## **2.4 Etiologi Disfungsi Organ Multipel**

Mekanisme *injury* sel yang menyebabkan disfungsi organ pada sepsis belum diketahui secara pasti. Sindrom disfungsi organ multiple berhubungan dengan *injury* sel parenkim dan sel endotel secara luas, melalui beberapa mekanisme sebagai berikut (Sharma, 2006);

### **2.4.1 Hipoksik-Hipoksia**

Lesi sirkulasi pada sepsis mengganggu hantaran oksigen dan oksigenasi jaringan serta berperan dalam timbulnya disfungsi organ. Abnormalitas mikrovaskuler dan endotel berperan menimbulkan defek mikrosirkulasi pada sepsis. Menurunnya hantaran atau pemakaian oksigen akan menghambat fungsi fisiologis sel secara normal (Marshall, 2001). *Reactive oxygen species (ROS)*, enzim proteolitik, substansi vasoaktif (oksida nitrit, faktor pertumbuhan endotel/*endothelial growth factor, EGF*) menyebabkan jejas pada mikrosirkulasi (Marshall, 2001; Sharma, 2006)

#### **2.4.2 Sitotoksitas secara langsung.**

Endotoksin, TNF-alpha, oksida nitrit, mampu menyebabkan kerusakan transpor elektron di mitokondria, menyebabkan gangguan metabolisme energi. Hal ini dinamakan anoksia sitopatik atau histotoksik, suatu ketidakmampuan menggunakan oksigen meskipun oksigen cukup tersedia.

#### **2.4.3 Apoptosis**

Apoptosis adalah kematian sel secara terprogram, merupakan mekanisme penting bagi sel-sel yang mengalami disfungsi untuk dieleminasi secara normal. Sitokin proinflamasi mampu memperlambat apoptosis pada makrofag dan neutrofil yang teraktivasi, tetapi di jaringan lain seperti usus akan mengalami apoptosis yang dipercepat. Oleh karena itu kegagalan pengaturan apoptosis memainkan peran yang penting pada kerusakan jaringan oleh karena sepsis (Jimenez, 1997).

#### **2.4.4 Immunosupresi**

Interaksi antara mediator proinflamasi dan anti-inflamasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan diantara keduanya. Reaksi inflamasi dan imunodefisiensi bisa saling menonjol, atau mungkin keduanya dapat timbul secara bersamaan.

### **5.2 Skor SOFA ( *Sepsis Related Organ Failure Assessment* )**

Beberapa tahun terakhir ini telah dikembangkan beberapa model penilaian untuk menggambarkan tingkat keparahan penyakit pada pasien yang dirawat di ruang



intensif atau untuk meramalkan *outcome* perawatan intensif. Sebagai contohnya adalah *Sepsis-related Organ Failure Assessment*, yang kemudian dikenal dengan *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* dan diperkenalkan pada tahun 1994 (Vincent *et al.*, 1996). Tujuannya adalah untuk menilai keparahan penyakit berdasarkan derajat disfungsi organ secara serial setiap waktu. Meskipun sistem penilaian tingkat keparahan penyakit seperti *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II*, dan *Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II* didasarkan atas perawatan 24 jam pertama di ICU, sedangkan sistem penilain SOFA mencatat waktu serangkaian kondisi pasien secara keseluruhan. Hal ini memungkinkan para klinisi untuk memantau keseluruhan proses penyakit (Acharya, 2007).

Skor SOFA terdiri atas penilaian 6 sistem organ, masing-masing mempunyai nilai antara 0 – 4 berdasarkan derajat disfungsinya. Penetapan nilai masing-masing sistem organ didasarkan atas satu atau lebih variabel. Sebagai contoh, skor SOFA untuk fungsi ginjal berasal dari konsentrasi serum kreatinin dan produksi kencing seperti tercantum dalam tabel.1 (Vincent, 1996) Vincent *et al.*, menyatakan bahwa salah satu kriteria suatu sistem yang menjelaskan derajat disfungsi/gagal organ seharusnya didasarkan pada sejumlah pembatasan sederhana tetapi merupakan variabel yang obyektif yang setiap saat dapat diukur secara rutin dan mudah (Vincent, 1996). Dengan total 12 variabel, skor SOFA mempunyai variabel lebih sedikit dibanding sistem penilaian tingkat keparahan penyakit di ICU yang lainnya, seperti

APACHE II dan SAPS II. Pengkajian disfungsi organ secara berturut-turut selama beberapa hari pertama perawatan di ICU merupakan indikator yang andal untuk menentukan prognosa. Nilai SOFA rata-rata ataupun nilai SOFA tertinggi merupakan prediktor *outcome* yang sangat bermanfaat. Terlepas dari skor awal, peningkatan skor SOFA dalam 48 jam pertama di ICU dapat memprediksi mortalitas sebesar 50% (Ferreira, 2001).

Tabel 2.1. Skor SOFA

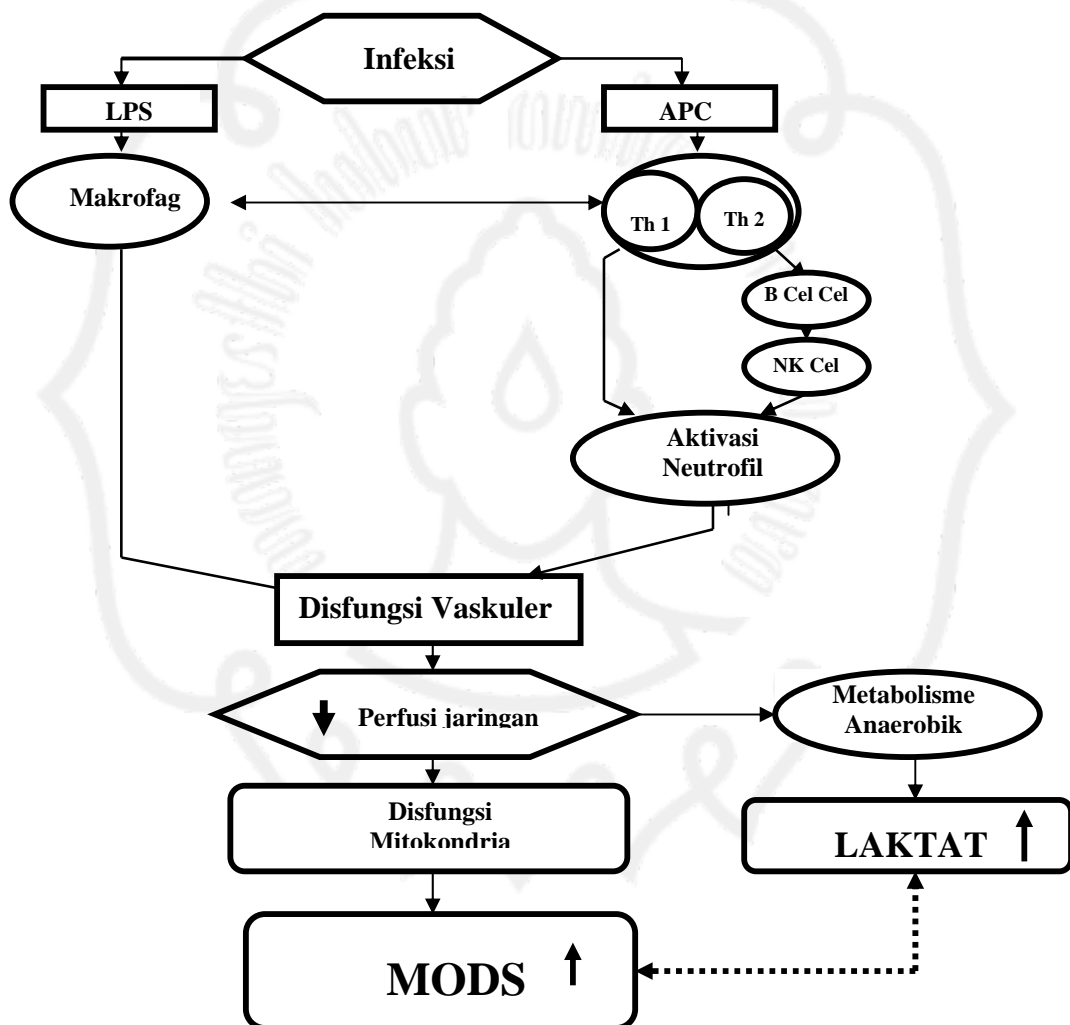
| Variabel  | Skor SOFA |           |                        |                                      |                                      |
|---|-----------|-----------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|   | 0         | 1         | 2                      | 3                                    | 4                                    |
| <b>Respirasi</b><br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg | >400      | ≤ 400     | ≤ 300                  | ≤ 200*                               | ≤ 100 *                              |
| <b>Koagulasi</b><br>Platelet x 10 <sup>3</sup> /μL            | > 150     | ≤ 150     | ≤ 100                  | ≤ 50                                 | ≤ 20                                 |
| <b>Hati</b><br>Bilirubin, mg/dL                               | 1,2       | 1,2 – 1,9 | 2,0 – 5,9              | 6,0 – 11,9                           | >12,0                                |
| <b>Kardiovaskuler</b><br>Hipotensi, mmHg                      | Tidak ada | MAP < 70  | Dop ≤ 5 atau dobutamin | Dop > 5, epi ≤ 0,1 atau norepi ≤ 0,1 | Dop >15, epi ≤ 0,1 atau norepi ≤ 0,1 |
| <b>Sistem Saraf Pusat GCS</b>                                 | 15        | 13-14     | 10-12                  | 6-9                                  | <6                                   |
| <b>Ginjal</b> : Kreatinin, mg/dL atau Produksi urine, ml/hari | <1,2      | 1,2-1,9   | 2.0-3,4                | 3,5-4,9 Atau < 500                   | >5,0 Atau < 200                      |

(Dikutip dari Vincent,1996)

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

### BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka konsep penelitian

### 3.2 Hipotesis

Ada hubungan positif antara konsentrasi laktat darah dengan disfungsi organ multipel( *Multy Organ Dysfunction / MODS* ) pada pasien sepsis.



## **BAB IV**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*.

#### **4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di HCU ( *High Care Unit* ) Melati I Bagian Penyakit Dalam RSUD Dr Moewardi Surakarta periode September 2008 sampai dengan Februari 2009.

#### **4.3 Subyek Penelitian**

##### **4.3.1 Populasi Sampel**

Populasi sampel penelitian adalah pasien rawat tinggal di HCU Melati I Bagian Penyakit Dalam RSUD Dr Moewardi Surakarta yang memenuhi karakteristik sebagai berikut;

##### **4.3.1.1 Kriteria Inklusi**

- 1) Pasien yang baru memenuhi kriteria sepsis.

- 2) Belum mendapat terapi sepsis sebelumnya.
- 3) Atas persetujuan keluarga.
- 4) Tidak mendapat terapi yang mengandung atau dapat meningkatkan laktat dalam 24 jam terakhir ; Ringer laktat, Metformin, phenormin, linezolid, Stavudin (NRTI lainnya).

#### 4.3.1.2 Kriteria Eksklusi

- 1) Tidak bersedia disertakan dalam penelitian.
- 2) Memerlukan Ventilator Mekanik.
- 3) Mempunyai Penyakit Ginjal Kronik.
- 4) Mempunyai Penyakit Hati Kronik.
- 5) Mempunyai Penyakit Paru Obstruktif Menahun.
- 6) Pansitopenia
- 7) Data Pengamatan tidak lengkap

#### 4.3.2 Besar Sampel.

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus (Kachigan,1986) ;

$$n = pq \left( \frac{Z_c}{E} \right)^2$$

$p$  = proporsi populasi yang mempunyai karakteristik lengkap sebagaimana yang akan diteliti.

$q$  = proporsi populasi yang tidak mempunyai karakteristik lengkap yang akan diteliti.

$Z_c$  = nilai  $Z$  berdasarkan nilai kepercayaan ( *level of confidence* ) yang dipilih.

Dalam penelitian ini dipilih nilai kepercayaan ( *level of confidence* ) sebesar 95%, maka  $Z_c = 1,96$ .

$E$  = *error* yang ditolerir oleh peneliti ( 25%),

Maka ;

$$p=0,3 \quad q = 0,7 \quad Z_c = 1,96 \quad E = 0,25$$

sehingga ;

$$\begin{aligned} n &= 0,21 \left( \frac{1,96}{0,25} \right)^2 \\ &= 0,21 \times 61,46 \\ &= 13 \end{aligned}$$

#### 4.3.3 Pengambilan Sampel

Tehnik pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive* yaitu pasien-pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai dicapai jumlah sampel yang diperlukan, meliputi ;

#### 4.3.3.1 Wawancara

Dilakukan wawancara baik pada pasien langsung (*autoanamnesa*) bila pasien sadar dan /atau dengan keluarganya (*alloanamnese*) bila pasien tidak sadar /kesadaran menurun, sehingga didapat data responden mencakup identitas, perjalanan penyakit, riwayat penyakit sebelumnya, riwayat pengobatan sebelumnya serta adanya penyakit penyerta.

#### 4.3.3.2 Pemeriksaan Fisik

Dilakukan pemeriksaan fisik meliputi; tekanan darah, frekuensi nadi, frekuensi pernafasan, suhu, *Glasgow Coma Scale (GCS)*, pemeriksaan sistem tubuh.

#### 4.3.3.3 Pemeriksaan Penunjang

##### 4.3.3.3.1 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium meliputi ; leukosit,trombosit, bili-rubin total, analisa gas darah, laktat darah. Pemeriksaan laktat menggunakan alat I-Stat Analyzer (200 series) dengan *cartridge* CG4+. Nilai dinyatakan dalam mmol/L.

##### 4.3.3.3.2 Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi dilakukan untuk menunjang diagnostik penyakit yang mendasari terjadinya sepsis, yang meliputi pemerik-saan : Thoraks foto, USG. Pembacaan hasil pemeriksaan radiologi dilakukan oleh ahli radiologi.



## **4.4 Variabel Penelitian**

### **4.4.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas yang diteliti adalah konsentrasi laktat darah pasien yang memenuhi kriteria, batas nilai normal 0,3-1,25 mmol/L.

### **4.4.2 Variabel Tergantung**

Variabel tergantung adalah disfungsi multi organ yang dihitung dengan Skor SOFA.

### **4.4.3 Variabel Perancu**

Variabel perancu adalah variabel yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran variabel bebas maupun variabel tergantung. dalam penelitian ini yang termasuk variabel perancu adalah; variabel umur, kadar gula darah dan kadar hemoglobin.

## **4.5 Definisi Operasional Variabel**

### **4.5.1 Sepsis**

Sepsis adalah respon inflamasi sistemik yang disebabkan oleh mikroorganisme (infeksi). Diagnosa sepsis ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik

dan laboratorium dengan menggunakan kriteria SCCM tahun 2001, yaitu bila ditemukan dua atau lebih keadaan berikut; ditemukan dua atau lebih gejala SRIS :

- 1) Suhu badan  $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$
- 2) Frekuensi pernafasan  $>20$  nafas/menit
- 3) Frekuensi denyut jantung  $>90$  kali/menit
- 4) Hitung Leukosit  $>12,000/\mu\text{L}$ ,  $<4,000/\mu\text{L}$ , atau  $>10\%$  sel darah putih muda.
- 5) Penurunan pengisian pembuluh darah kapiler atau pucat.
- 6) Konsentrasi laktat  $> 2$  mmol/L.

Gejala klinis dan tanda-tanda infeksi antara lain ;

- 1) Infeksi saluran kencing ; ditandai dengan nyeri waktu berkemih, sering berkemih, rasa panas waktu berkemih, nyeri kostovertebral.
- 2) Infeksi saluran nafas ; ditandai dengan batuk-batuk, berdahak, nyeri dada, ronkhi.
- 3) Infeksi telinga hidung dan tenggorokan ; ditandai dengan otorhea, rhinorea, adinofagia, nyeri kepala.
- 4) Infeksi saluran cerna; ditandai dengan diare, nyeri abdomen, peritonitis.
- 5) Meningoensefalitis; nyeri kepala, muntah, stupor, koma, rangsang meningen.
- 6) Infeksi kulit dan jaringan lunak

Sepsis berat adalah sepsis dengan satu atau lebih tanda disfungsi organ, misal ;

- 1) Kardiovaskuler : tekanan darah sistolik arteri  $\leq 90$  mmHg atau Tekanan nadi rerata (*mean arterial pressure*)  $\leq 70$  mmHg yang respon terhadap pemberian cairan intravena
- 2) Ginjal : produksi urine  $< 0.5$  mL/kg per jam selama satu jam meskipun telah dilakukan resusitasi cairan dengan adekuat.
- 3) Pernafasan:  $PaO_2/FIO_2 \leq 250$  atau , bila paru-paru merupakan satu satunya yang mengalami disfungsi organ  $PaO_2/FIO_2 \leq 200$
- 4) Hematologi: Hitung trombosit  $< 80,000/L$  or penurunan hitung trombosit 50% dari nilai tertinggi yang tercatat dalam 3 hari terakhir.
- 5) Asidosis metabolik yang tidak yang tidak dijelaskan  $pH \leq 7.30$  atau defisit basa  $\geq 5.0$  mEq/L dan kadar laktat plasma  $> 1.5$  kali nilai batas normal atas.
- 6) Setelah resusitasi cairan yang adekuat: *Pulmonary artery wedge pressure*  $\geq 12$  mmHg atau tekanan vena sentral  $\geq 8$  mmHg memerlukan vasopresor untuk mempertahankan tekanan darah sistolik  $\geq 90$  mmHg

Syok septik adalah sepsis dengan hipotensi (tekanan darah arteri sistolik  $< 90$  mmHg, atau 40 mmHg kurang dari tekanan darah normal pasien) untuk sekurangnya 1 jam meskipun resusitasi cairan adekuat ; atau *atau MAP*  $\leq 70$  mmHg.

#### 4.5.2 Konsentrasi Laktat Darah

Konsentrasi laktat darah adalah konsentrasi laktat yang diambil dari darah arteri sampel dengan antikoagulansia heparin. Darah sampel kemudian diperiksa

dengan menggunakan alat I-STAT. Hasil dinyatakan dalam mmol per desiliter (mmol/dL).

#### 4.5.3 Disfungsi Organ Multipel

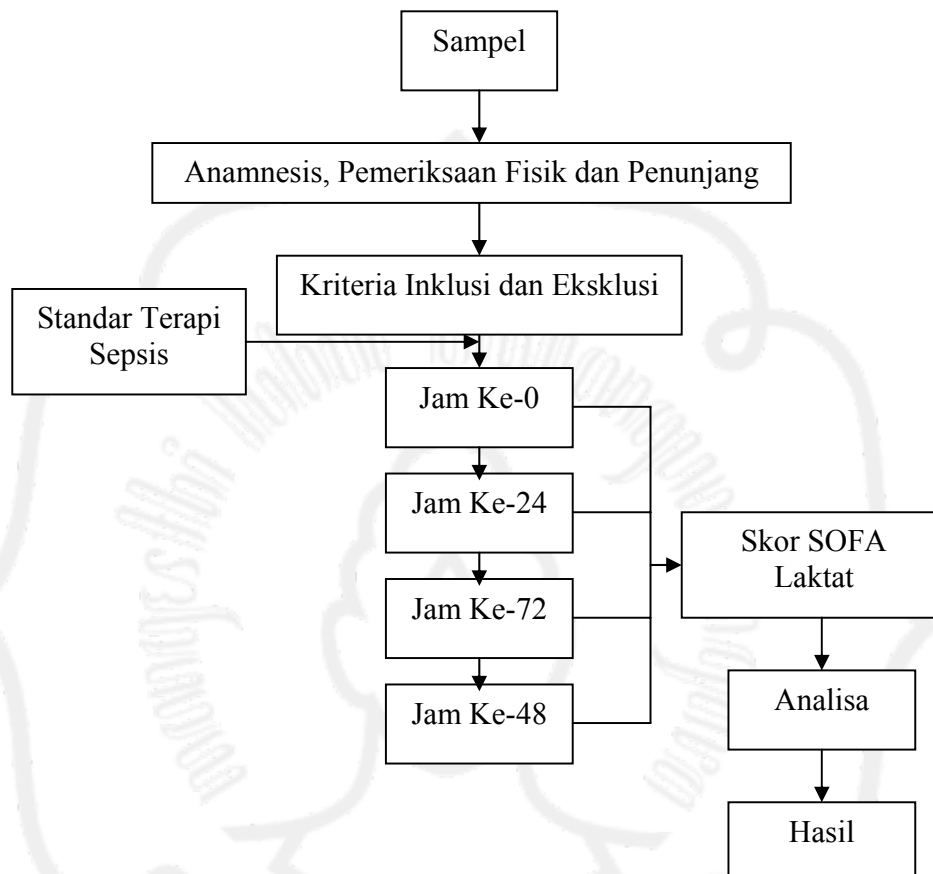
Disfungsi organ multipel merupakan tingkat ketidakmampuan organ untuk melaksanakan fungsi fisiologisnya, diukur dengan menggunakan Skor SOFA. Organ yang dinilai adalah respirasi, koagulasi, hati, kardiovaskuler, sistem saraf pusat dan ginjal.

#### 4.5.4 Skor SOFA

SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) adalah sistem pengkajian disfungsi/gagal organ akibat sepsis. Skor SOFA terdiri atas penilaian 6 sistem organ, masing-masing organ mempunyai nilai antara 0 – 4 berdasarkan derajat disfungsinya. Nilai 0 (tidak ada disfungsi atau gagal organ), nilai 1-2 (disfungsi organ), nilai >2 (gagal organ). (tabel. )

Dalam penelitian ini skor SOFA dihitung sebanyak 4 kali pengamatan yaitu; pada jam ke-0, 24,28 dan 72. Penghitungan skor SOFA menggunakan kalkulator.

#### 4.6 Alur Penelitian



Gambar 4. Alur penelitian

#### 4.7 Etika Penelitian

Semua pasien yang diikutsertakan sebagai subyek penelitian, diberikan penjelasan terlebih dahulu tentang tujuan dan manfaat penelitian. Setelah diberikan penjelasan kepada pasien atau keluarga yang mewakili dan bersedia diikutsertakan

dalam penelitian mengisi dan menandatangani lembar persetujuan. Etika penelitian ini didapatkan dari Komite Etik RSUD Dr Moewardi / FK UNS, Surakarta.

#### **4.8 Analisis Statistik**

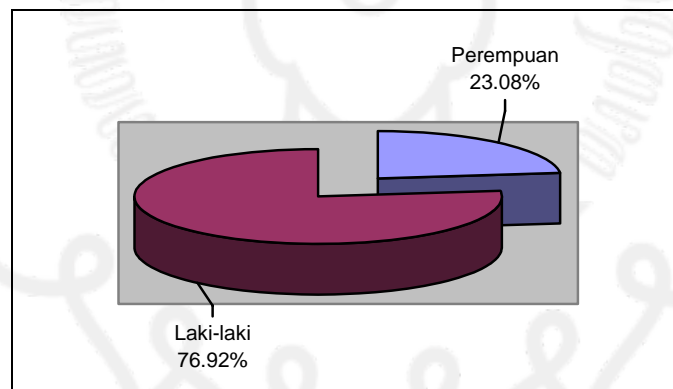
Data yang diperoleh kemudian dilakukan analisis statistik dengan menggunakan *SPSS version16 for windows*. Pertama dilakukan uji homogenitas data masing-masing variabel dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Kemudian uji *jenjang bertanda Wilcoxon* digunakan untuk uji beda rata-rata antar waktu pengamatan variabel yang tidak berdistribusi normal sedang Uji-t (*t-test*) digunakan untuk menguji beda rata-rata variabel yang berdistribusi normal. Uji Korelasi Pearson digunakan untuk menguji hubungan antara konsentrasi laktat dengan Skor SOFA untuk data variabel yang homogen (berdistribusi normal). Sedangkan untuk data variabel yang tidak homogen menggunakan uji Spearman.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

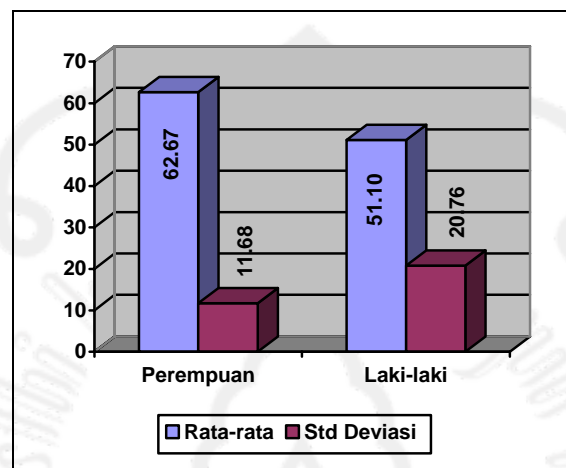
Selama periode September 2008 sampai dengan Februari 2009 tercatat 17 penderita sepsis yang memenuhi kriteria penelitian. Dari 17 penderita sepsis yang diikutsertakan dalam penelitian 13 memenuhi syarat untuk analisis, 2 sampel data tidak lengkap karena pulang paksa, 2 sampel mengundurkan diri. Dari 13 pasien yang memenuhi kriteria untuk analisis terdiri atas laki-laki 10 orang (76,9%) dan perempuan 3 orang (23,1%) (gambar 5.1)



Gambar 5.1 Distribusi sampel menurut jenis kelamin.

Rata-rata umur pasien penelitian itu secara keseluruhan adalah 53,77 tahun dengan standar deviasi 19,28 tahun. Rata-rata umur pasien wanita lebih tua dibandingkan dengan laki-laki, dimana rata-rata usia pasien wanita mencapai 62,67 tahun dengan standar deviasi 11,68 tahun, sedangkan pasien laki-laki memiliki rata-

rata usia 51,10 tahun dengan standar deviasi sebesar 20,76 tahun. Struktur umur dan jenis kelamin pasien yang menjadi obyek penelitian adalah sebagai berikut (gambar 5.2);



Gambar 5.2. Rata-rata dan standar deviasi umur pasien menurut Jenis kelamin (Tahun)

Konsentrasi laktat darah awal antara 0,73 sampai 18,7 dengan rata konsentrasi laktat awal 2,81 dan nilai Skor SOFA awal (jam ke-0) antara 0 hingga 7 dengan rata-rata nilai skor SOFA awal 3,3.

Secara berurutan rerata tekanan darah sistolik, diastolik dan tekanan arteri rerata (MAP) adalah 123,5 mmHg, 73,6 mmHg dan 89,5 mmHg. Satu pasien mengalami syok septik dengan MAP 61,3 mmHg dan mendapatkan terapi vasopresor ( Norephineprin 0.1  $\mu\text{g}/\text{KgBB}/\text{menit}$ ). Sebanyak 11 (86%) pasien mempunyai jumlah leukosit  $>12.000$  sel (leukositosis), 1 (7%) pasien dengan leukosit normal dan 1 (7%) dengan jumlah leukosit  $<4.000$  sel (leukopenia). Rerata hitung leukosit semua



pasien adalah 17.800 sel (leukositosis). Secara lengkap karakteristik dasar sampel tampak dalam tabel 5.1

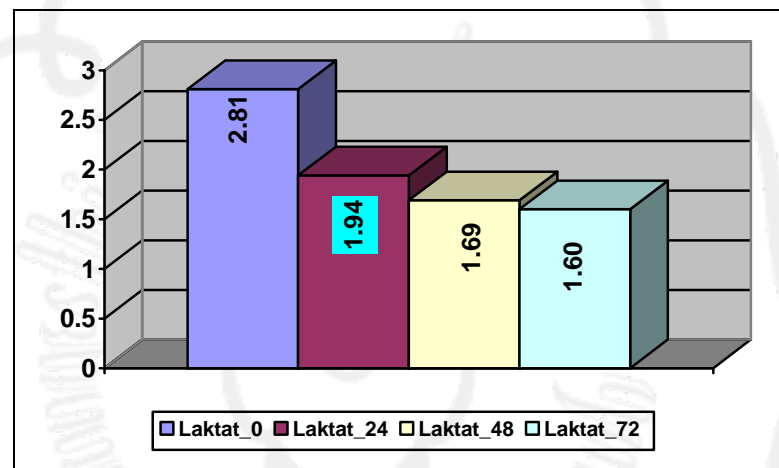
**Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Sampel**

|                                       | N=13 | Minimum           | Maksimum            | Rata-Rata           | Simpangan Baku |
|---------------------------------------|------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| Umur                                  | 13   | 15                | 80                  | 53.7                | 19.27          |
| Jenis Kelamin                         |      |                   |                     | 76.9(%)             |                |
| Laki-laki                             | 10   |                   |                     | 23.1(%)             |                |
| perempuan                             | 3    |                   |                     |                     |                |
| Konsentrasi Laktat awal (Jam ke-0)    | 13   | 0.73              | 18.70               | 2.81                | 4.84           |
| Tekanan Darah Sistolik                | 13   | 90                | 150                 | 121.5               | 21.92          |
| Tekanan Darah Diastolik               | 13   | 47                | 100                 | 73.6                | 14.88          |
| MAP ( <i>Mean Arterial Pressure</i> ) | 13   | 61                | 113                 | 89.5                | 16.01          |
| Frekuensi Nafas                       | 13   | 20                | 36                  | 29                  | 5.85           |
| Suhu                                  | 13   | 36.0              | 39.5                | 38.3                | .91            |
| Frekuensi Jantung                     | 13   | 87                | 144                 | 109                 | 15.89          |
| GCS ( <i>Glasgow Coma Scale</i> )     | 13   | 10                | 15                  | 13                  | 2.02           |
| Leukosit                              | 13   | 1900              | 29.400              | 17.800              | 8.05           |
| Hemoglobin                            | 13   | 3.20              | 14.6                | 9.95                | 3.89           |
| Trombosit                             | 13   | 9x10 <sup>3</sup> | 687x10 <sup>3</sup> | 305X10 <sup>3</sup> | 215.36         |
| Gula Darah Sewaktu                    | 13   | 77                | 247                 | 135                 | 16.66          |
| Albumin                               | 13   | 1.9               | 3.5                 | 2.6                 | .49            |
| SOFA Jam ke-0                         | 13   | 0                 | 7                   | 3.3                 | 2.13           |

## 5.2 Kosentrasi Laktat Darah

Grafik dibawah ini (gambar 5.3) memperlihatkan hasil pengukuran rerata konsentrasi laktat darah 13 responden pada jam ke-0, 24, 48 dan 72. Ada kecende-

rungan rata-rata konsentrasi laktat yang menurun dari awal sampai pengamatan hari ketiga, yaitu dari kondisi awal sebesar 2,81 mmol/L menjadi 1,94 mmol/L pada pengamatan hari pertama, 1,69 mmol/L pada pengamatan hari kedua dan menurun lagi menjadi 1,60 mmol/L pada pengamatan hari ketiga.

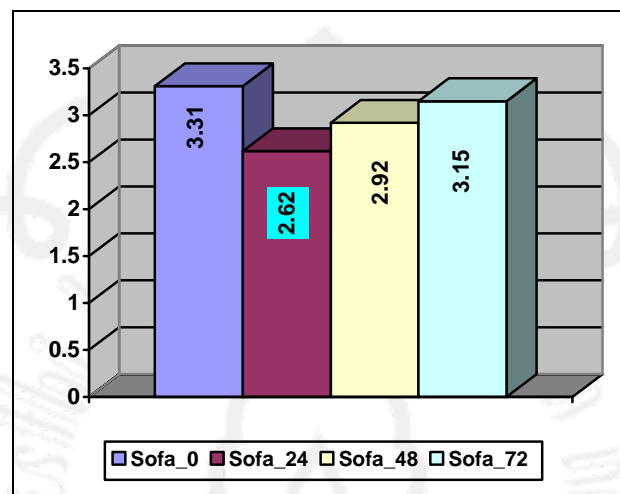


Gambar 5.3 Rata-rata Konsentrasi Laktat Pada Pengamatan jam ke-0,24,48 dan 72.

### 5.3 Skor SOFA

Perkembangan Skor SOFA pada pengamatan awal (jam ke-0), hari pertama (jam ke-24), kedua (jam ke-48) dan ketiga (jam ke-72) menunjukkan perkembangan yang berfluktuasi. Skor SOFA pada pengamatan awal memiliki rata-rata 3,31 dan menurun pada pengamatan hari pertama dengan nilai Skor SOFA 2,62. Namun pada

pengamatan hari kedua dan ketiga menunjukkan peningkatan terus menerus yaitu mencapai 2,92 pada hari kedua dan 3,15 pada hari ketiga (gambar 5.4).



Gambar 5.4 Rata-rata Skor SOFA pada pengamatan jam ke-0,24,48 dan 72.

#### 5.4 Analisis Hubungan Konsentrasi Laktat dan Skor SOFA

Analisis penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan pembuktian bahwa ada hubungan antara konsentrasi laktat dengan skor SOFA. Ada dua metode untuk membuktikan hubungan itu, yaitu: (1) Melakukan analisis korelasi antara nilai rata-rata konsentrasi laktat dan nilai rata-rata skor SOFA. (2) Melakukan analisis korelasi antara nilai konsentrasi laktat keseluruhan dengan skor SOFA keseluruhan secara berpasangan tanpa mencari nilai rata-rata.

#### 5.4.1. Hubungan Konsentrasi Laktat Awal dan Skor SOFA Awal

Tabel 5.2 menunjukkan korelasi konsentrasi laktat awal dengan skor SOFA awal adalah sebesar  $r = 0,565$  dengan tingkat signifikansi sebesar  $0,044$  yang berarti hubungan antara konsentrasi laktat awal dan skor SOFA awal ini signifikan (meyakinkan) pada derajat signifikansi 5 persen.

Tabel. 5.2 Uji korelasi konsentrasasi laktat awal dengan skor SOFA awal

| No | Variabel                     | Hasil Analisis |        |
|----|------------------------------|----------------|--------|
|    |                              | Nilai r        | Sign   |
| 1. | Laktat Awal – Skor SOFA Awal | 0,565          | 0,044* |

#### 5.4.2 Hubungan Rata-rata Konsentrasi Laktat dengan Rata-rata Skor SOFA

Korelasi rata-rata konsentrasi laktat dengan rata-rata skor SOFA adalah sebesar  $r = 0,769$  dengan tingkat signifikansi sebesar  $p = 0,002$  (tabel 5.3). Hal itu berarti hubungan / korelasi antara konsentrasi laktat dan skor SOFA positif dan signifikan. Artinya jika ada peningkatan konsentrasi laktat ada kecenderungan terjadi peningkatan skor SOFA, atau sebaliknya jika terjadi penurunan konsentrasi laktat maka ada kecenderungan penurunan skor SOFA. Korelasi kedua variabel utama penelitian itu meyakinkan pada derajat signifikansi sebesar 1 persen. Dengan demikian dengan menggunakan nilai rata-rata masing-masing variabel utama dapat dibuktikan bahwa variabel konsentrasi laktat memiliki korelasi positif dan meyakinkan dengan skor SOFA.

Tabel. 5.3. Hasil Korelasi Rata-rata Konsentrasi Laktat dan Rata-rata Skor SOFA

| No | Variabel                     | Nilai r | Signifikansi | Keterangan |
|----|------------------------------|---------|--------------|------------|
| 1. | Konsentrasi Laktat–Skor SOFA | 0,769   | 0,002        | $p < 0,01$ |

#### 5.4.3 Hubungan Kosentrasi Laktat Darah dengan Skor SOFA Seluruh Pengamatan

Data yang digunakan dalam analisis korelasi ini adalah seluruh data pengamatan pada jam ke-0, 24, 48 dan 72, sehingga jumlah data yang digunakan adalah 52 data. Data ini dapat disebut sebagai data panel atau gabungan antara data *time series* (urut waktu berdasarkan pengamatan) dan *cross section* (13 obyek responden). Kemudian dilakukan uji normalitas data untuk menentukan jenis analisis korelasi yang akan digunakan. Hasil pengujian normalitas data mendapatkan bahwa variabel konsentrasi laktat berdistribusi tidak normal dan variabel konsentrasi SOFA berdistribusi normal (tabel 5.4).

Tabel. 5.4 Hasil Uji Normalitas Data Variabel Konsentrasi Laktat dan Skor SOFA

| No | Variabel           | Z - KS | Signifikansi | Keterangan   |
|----|--------------------|--------|--------------|--------------|
| 1. | Konsentrasi Laktat | 2,518  | 0,000        | Tidak Normal |
| 2. | Skor SOFA          | 1,234  | 0,095        | Normal       |

Karena konsentrasi laktat berdistribusi tidak normal dan variabel skor SOFA berdistribusi normal, maka diputuskan untuk menggunakan analisis korelasi *product moment Pearson*. Hasil analisis korelasi konsentrasi laktat dan skor SOFA itu adalah sebagai berikut (tabel 5.5):

Tabel. 5.5 Hasil Korelasi Konsentrasi Laktat dan Skor SOFA

| No | Variabel                     | Nilai r | Signifikansi | Keterangan |
|----|------------------------------|---------|--------------|------------|
| 1. | Konsentrasi Laktat–Skor SOFA | 0,401   | 0,003        | P<0.01     |

Korelasi konsentrasi laktat dengan skor SOFA adalah sebesar  $r = 0,401$  dengan tingkat signifikansi sebesar  $p = 0,003$ . Hal itu berarti hubungan / korelasi antara konsentrasi laktat keseluruhan dan skor SOFA positif dan meyakinkan. Artinya jika ada peningkatan konsentrasi laktat ada kecenderungan terjadi peningkatan skor SOFA, atau sebaliknya jika terjadi penurunan konsentrasi laktat maka ada kecenderungan penurunan skor SOFA. Korelasi kedua variabel utama penelitian itu meyakinkan pada derajat signifikansi sebesar 1 persen. Dengan demikian dengan menggunakan nilai seluruh pengamatan untuk masing-masing variabel utama dapat juga dibuktikan bahwa variabel konsentrasi laktat memiliki hubungan/ korelasi positif dan meyakinkan dengan skor SOFA.

### 5.5 Hubungan Konsentrasi Laktat Darah dengan Unsur-Unsur SOFA

Korelasi antara konsentrasi laktat dengan unsur-unsur SOFA dilakukan berdasarkan data hasil pengamatan. Pengamatan dilakukan dengan empat kali kesempatan yaitu jam ke 0, 24, 48 dan jam ke 72. Unsur-unsur yang digunakan untuk mengukur SOFA meliputi kardio-vaskuler, respirasi, koagulasi, ginjal, saraf, hati, sehingga dari unsur-unsur itu didapatkan Skor SOFA total.

Analisis korelasi antar variabel konsentrasi laktat dan unsur SOFA menggunakan analisis korelasi jenjang Spearman karena variabel-variabel yang diteliti tersebut memiliki distribusi tidak normal. Hasil analisis korelasi konsentrasi laktat darah dengan kardiovaskuler adalah sebesar  $r = 0,393$  dengan derajat signifikansi sebesar 0,004 ( $p < 0,01$ ) yang berarti pada derajat signifikansi sebesar 1 persen hubungan konsentrasi laktat dan kardiovaskuler itu signifikan. Korelasi konsentrasi laktat darah dengan ginjal adalah sebesar  $r = 0,340$  dengan derajat signifikansi sebesar 0,014 ( $p < 0,05$ ) yang berarti signifikan dengan derajat signifikansi sebesar 1 persen. Dan korelasi konsentrasi laktat darah dengan saraf adalah sebesar 0,323 dengan derajat signifikansi 0,019 ( $p < 0,05$ ) yang berarti hubungan kedua variabel itu meyakinkan pada derajat signifikansi 5 persen.

Nilai korelasi konsentrasi laktat darah dengan unsur respirasi adalah sebesar  $r = - 0,251$  dengan tingkat signifikansi sebesar 0,072 ( $p$  hubungan dengan koagulasi sebesar  $r = - 0,067$  dengan tingkat signifikansi sebesar 0,638 dan hubungan dengan hati adalah sebesar  $r = - 0,012$  dengan tingkat signifikansi sebesar 0,931.

Konsentrasi laktat darah secara keseluruhan memiliki hubungan positif yang meyakinkan dengan Skor SOFA Total. Nilai korelasi kedua variabel itu adalah sebesar  $r = 0,651$  dengan tingkat signifikansi sebesar  $0,000$  ( $p < 0.01$ ) yang berarti dengan derajat signifikansi sebesar 5 % hubungan kedua variabel tersebut signifikan.

Tabel.5.6 Korelasi Konsentrasi Laktat darah dengan Unsur-Unsur SOFA

| No | Variabel                | Hasil Analisis |              |
|----|-------------------------|----------------|--------------|
|    |                         | Nilai r        | Siknifikansi |
| 1. | Laktat – Kardiovaskuler | 0,393          | 0,004**      |
| 2. | Laktat – Respirasi      | -0,254         | 0,069        |
| 3. | Laktat – Koagulasi      | -0,153         | 0,277        |
| 4. | Laktat – Renal          | 0,340          | 0,014*       |
| 5. | Laktat – Neuro          | 0,323          | 0,019*       |
| 6. | Laktat – Liver          | 0,004          | 0,975        |

Keterangan: \*: Signifikan pada 5 persen \*\*: Signifikan pada 1 persen

Konsentrasi Laktat darah secara keseluruhan memiliki hubungan positif yang meyakinkan dengan unsur-unsur Skor SOFA. Adapun unsur-unsur SOFA yang memiliki korelasi kuat dengan konsentrasi laktat darah adalah kardiovaskuler, renal dan saraf, dimana unsur kardiovaskuler merupakan paling dominan yang memiliki hubungan positif kuat dengan konsentrasi laktat darah.



## **BAB VI PEMBAHASAN**

### **6.1 Konsentrasi Laktat Darah**

Ada kecenderungan rata-rata konsentrasi laktat yang menurun dari awal sampai pengamatan hari ketiga, yaitu dari kondisi awal sebesar 2,81 menjadi 1,94 pada pengamatan hari pertama, 1,69 pada pengamatan hari kedua dan menurun lagi menjadi 1,60 pada pengamatan hari ketiga. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya perbaikan perfusi dan berkurangnya hipoksia jaringan sehingga glikolisis anaerobik juga berkurang dengan hasil akhir pengurangan produksi laktat.

### **6.2. Skor SOFA**

Hasil pengamatan terhadap skor SOFA berfluktuasi pada jam ke-0, 24, 48 dan 72 dimana didapatkan penurunan pada jam-24 dan peningkatan pada jam ke-48 dan 72, akan tetapi hasil tersebut masih dibawah hasil pengamatan pada pertama masuk HCU (jam ke-0). Hal ini berbeda dengan pengamatan pada konsentrasi laktat darah dimana didapat hasil yang terus menurun pada rentang pengamatan yang sama. Hal ini sejalan dengan teori yang ada bahwa disfungsi/gagal organ tidak hanya dipengaruhi oleh faktor perfusi/hipoksia jaringan yang diwakili oleh konsentrasi laktat darah tetapi ada faktor lain seperti pengaruh sitokin langsung, apoptosis dll.

### 6.3 Hubungan Konsentrasi Laktat Darah dengan Skor SOFA

Secara bermakna terdapat hubungan antara konsentrasi laktat awal dengan SOFA awal yang ditunjukkan oleh adanya uji korelasi  $r=0,565$  dengan tingkat signifikansi  $0,044$  ( $p<0,05$ ). Adanya hubungan tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi laktat awal (saat masuk HCU) mempunyai korelasi dengan derajat disfungsi/gagal organ. Hasil ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Moreno et al., bahwa skor SOFA awal berhubungan dan dapat digunakan untuk menilai derajat disfungsi/gagal organ pada saat masuk ICU.(Moreno,1999; Ferreira, 2001) Sehingga konsentrasi laktat darah awal dapat digunakan untuk menilai beratnya disfungsi/gagal organ pada saat pertama dirawat di HCU.

Rata-rata konsentrasi laktat darah secara bermakna berhubungan dengan rata-rata skor SOFA,  $r = 0,769$  dengan tingkat signifikansi sebesar  $p = 0,002$ . Korelasi konsentrasi laktat keseluruhan dengan keseluruhan skor SOFA adalah sebesar  $r = 0,401$  dengan tingkat signifikansi sebesar  $p = 0,003$ . Hal itu berarti hubungan / korelasi antara konsentrasi laktat keseluruhan dan skor SOFA positif dan meyakinkan. Artinya jika ada peningkatan konsentrasi laktat ada kecenderungan terjadi peningkatan skor SOFA, atau sebaliknya jika terjadi penurunan konsentrasi laktat maka ada kecenderungan penurunan skor SOFA.

## **6.4 Hubungan Konsentrasi Laktat Awal dengan Unsur-Unsur SOFA**

### **6.4.1 Hubungan Konsentrasi Laktat Darah dengan Disfungsi Kardiovaskuler**

Hasil temuan pada penelitian ini didapatkan adanya korelasi yang bermakna antara konsentrasi laktat dengan fungsi sistem kardiovaskuler. Hasil analisis korelasi jenjang Spearman didapatkan korelasi yang bermakna  $r = 0,393$  dengan derajat signifikansi sebesar  $0,004$  ( $p < 0,01$ ). Hasil ini mendukung penelitian terdahulu (Suitoma, 2000; Koch, 2001), bahwa pada sepsis dan SIRS terjadi gangguan mikrosirkulasi. Akibat disfungsi mikrosirkulasi terjadi perpindahan aliran darah (*shunting*) dari daerah dengan disfungsi mikrosirkulasi ke daerah dengan mikrosirkulasi yang masih baik sehingga terjadi hipoperfusi dan hipoksia pada daerah yang mengalami disfungsi mikrosirkulasi. Kondisi ini menyebabkan terjadinya gap  $pO_2$  antara aliran arteri dan vena di mikrosirkulasi. (Ince C 1999; Buwalda, 2002.)

Bila hantaran oksigen tidak mencukupi kebutuhan oksigen jaringan, terjadi mekanisme kompensasi dengan meningkatkan ekstraksi oksigen. Bila mekanisme kompensasi telah mengalami kelelahan maka terjadi hipoksia jaringan yang menyebabkan metabolisme anaerobik dan sebagai akibatnya terjadi peningkatan produksi laktat (Gladen, 2004).

### **6.4.2 Hubungan Konsentrasi Laktat Darah dengan Disfungsi Paru.**

Pada kondisi fisiologis produksi laktat oleh paru sama dengan penggunaannya sehingga keseimbangan antara keduanya sama dengan nol. Akan tetapi pada kondisi

patologis keseimbangan ini akan menjadi berubah. De Bcker et al., mendapatkan bahwa produksi laktat oleh paru meningkat pada pasien *Acute Lung Injury (ALI)* atau *Acute Respiratory Response Syndrome (ARDS)* yang kedua keadaan tersebut sering terjadi pada sepsis. Produksi laktat paru berhubungan dengan rasio antara tekanan oksigen arterial (PaO<sub>2</sub>) dengan fraksi inspirasi oksigen (FiO<sub>2</sub>) (De Backer, 1997).

Mekanisme peningkatan produksi laktat pada paru karena *injury* tidak hanya dipengaruhi oleh *onset* metabolisme anaerobik tetapi juga karena pengaruh langsung sitokin pada sel paru (Iscra F, 2002). Pada penelitian ini didapatkan korelasi korelasi negatif antara konsentrasi laktat darah dengan disfungsi respirasi dengan  $r = - 0,254$  dan tingkat signifikansi sebesar 0,069 ( $p < 0,05$ ). Hasil ini jelas berbeda dengan hasil-hasil penelitian terdahulu. Perbedaan ini kemungkinan bias disebabkan oleh karena jumlah sampel yang terlalu kecil sehingga menyebabkan bias sample yang besar.

#### **6.4.3 Hubungan Konsentrasi Laktat dengan Disfungsi Ginjal**

Pada kondisi fisiologis yang normal ginjal merupakan organ penting dalam menurunkan laktat darah melalui metabolisme intrarenal dan ekskresi bersama urin (Bellomo, 2002). Beberapa penelitian sebelumnya dengan binatang coba didapatkan bahwa kemampuan ginjal dalam membuang laktat berkisar antara 20%-30%, dimana mayoritas melalui peningkatan *uptake* dan metabolisme korteks ginjal dibanding melalui ekskresi (Mizock, 1996; Pinto, 1973) Peningkatan ekskresi laktat bersama urine terjadi pada kondisi konsentrasi laktat darah yang sangat

tinggi.(Hohmann *et al.*, dalam Bellomo, 2002) Pada kondisi patologis hingga menyebabkan hipoksia ginjal justru terjadi peningkatan produksi laktat intra medular (Nellimarkka,1984).

Temuan pada penelitian ini terdapat korelasi yang bermakna antara konsentrasi laktat darah dengan disfungsi ginjal adalah sebesar  $r = 0,340$  dengan derajat signifikansi sebesar  $0,014$  ( $p < 0.05$ ). Sehingga adanya disfungsi ginjal akan menurunkan metabolisme laktat di korteks ginjal dan ekskresi laktat melalui urin serta peningkatan produksi laktat intra renal sehingga konsentrasi laktat darah terukur akan meningkat.

#### **6.4.4 Hubungan Konsentrasi Laktat dengan Disfungsi Sistem Saraf**

Korelasi konsentrasi laktat darah dengan disfungsi sistem saraf adalah sebesar  $r=0,323$  dengan derajat signifikansi  $0,019$  ( $p < 0.05$ ). Ini berarti peningkatan darah laktat dalam darah berkorelasi secara bermakna dengan disfungsi sistem saraf. Disfungsi sistem saraf digambarkan dengan penurunan tingkat kesadaran yang diukur dengan *Glasgow Coma Scale (GCS)*. Hasil ini mendukung penelitian-penelitian sebelumnya bahwa pada sepsis terjadi gangguan perfusi serebral serta gangguan metabolisme oksidatif yang menyebabkan ensefalopati sepsis atau delirium akibat sepsis (Seaman, 2006), menyebabkan menurunnya hantaran dan penggunaan oksigen di otak, serta gangguan fungsi mitokondria (Maekawa,1991; Chuang 2002).

Otak merupakan organ dengan tingkat konsumsi ATP yang sangat tinggi, dan kekurangan (menurunnya) metabolisme oksidatif akan dikompensi oleh metabolisme anaerobik dengan peningkatan laktat dan jumlah ATP yang lebih kecil yang kemudian menyebabkan delirium (Seaman, 2006).

#### **6.4.5 Hubungan Konsentrasi Laktat Darah dengan Disfungsi Hati**

Penelitian ini mendapatkan hubungan konsentrasi laktat darah dengan dengan disfungsi hati tidak bermakna dengan koefisien korelasi  $r = 0,004$  dan tingkat signifikansi sebesar  $0,975 (<0,05)$ . Wang 1996, mendapatkan bahwa terjadi penekanan fungsi hepatoseluler pada awal sepsis atau hiperdinamik sepsis yang tidak berhubungan dengan penurunan perfusi hepatic tetapi berhubungan dengan peningkatan sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ . Kegagalan fungsi hati merupakan komplikasi yang timbul terakhir setelah kegagalan/disfungsi ginjal dan pulmonal (Wang, 1996).

#### **6.4.6 Hubungan Konsentrasi Laktat Darah dengan Disfungsi Koagulasi**

Hubungan dengan koagulasi  $r = - 0,153$  dengan tingkat signifikansi sebesar  $0,277 (p<0,05)$ . Ini berarti bahwa konsentrasi laktat tidak berhubungan dengan disfungsi hematologi dimana dalam penelitian ini yang diukur adalah jumlah trombosit. Hasil ini sejalan dengan teori yang ada bahwa penurunan trombosit pada

sepsis terjadi karena hiperkonsumsi trombosit akibat koagulasi intravaskuler diseminata dan fagositosis megakariosit oleh monosit maupun makrofag (Levy, 2005)

## **6.5 Keterbatasan Penelitian**

Pada penelitian ini ditemui beberapa keterbatasan antara lain ;

- 1) Pada kriteria inklusi diagnosis sepsis ditegakan secara klinis kemudian dilakukan kultur, sehingga apabila dalam perjalanan pengamatan pada hari berikutnya didapatkan hasil kultur yang negatif sulit membedakan sampel yang apakah benar-benar sepsis atau SIRS. Sehingga perlu kiranya untuk penelitian berikutnya memeriksa biomarker sepsis yang lain seperti Prokalsitonin.
- 2) Jumlah sampel yang terlalu kecil (13 sampel) menyebabkan besarnya bias sampel (sampling error).

## **BAB VII**

### **Kesimpulan dan Saran**

#### **7.1 Kesimpulan**

- 1) Konsentrasi laktat darah mempunyai korelasi positif dengan sindrom disfungsi/gagal organ multipel yang diukur dengan Skor SOFA. Korelasi ini ditunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara konsentrasi laktat awal dengan skor SOFA awal, rata-rata konsentrasi laktat darah dengan rata-rata skor SOFA dan konsentrasi laktat darah dan skor SOFA keseluruhan pengamatan.
- 2) Korelasi/hubungan antara konsentrasi laktat darah dengan unsur-unsur SOFA bermakna pada organ ; kardiovaskuler, Ginjal, sistem saraf pusat. Sedangkan pada organ ; paru, liver, dan koagulasi. tidak bermakna

#### **7.2 Saran-saran**

Penelitian-penelitian selanjutnya dengan perlum mempertimbangkan beberapa hal berikut;

- 1) Diagnosis sepsis ditegakan selain dengan kriteria klinis dan kultur mikroorganisme juga dengan memeriksa biomarker sepsis seperti prokalsitonin.



- 2) Dalam menghitung jumlah sampel penelitian, penetapan kesalahan sampel (*sampling error*) tidak terlalu besar karena akan mempengaruhi tingkat kepercayaan (*level of significancy*)



**DAFTAR PUSTAKA**

- Acharya SP, Pradhan B, Marhatta MN, 2007. Application of “the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score” in predicting outcome in ICU patients with SIRS. *Kathmandu University Medical Journal*; 5(4) Issue 20:475-483
- Annane D., Sebille C., Charpentier PE., Bollaert B., Francois JM., Korach G., Capellier Y., Cohen E., Azoulay G., Troche P., Chaumet-Riffaut, Bellissant E. 2002. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862–871.
- Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL, 1991. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 99:956-962.
- Bathia M, Moochhala S, 2004. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* ;202(2) :145-56
- Bellomo R, 2002. Bench-to-Bedside Review : Lactate and the Kidney. *Critical care* 6:322-326
- Bennet D, 2005. Arterial Pressure: A personal View. In MR Pinsky, D Payen, eds, *Functional Hemodynamic Monitoring*. Springer-Verlag, Germany, pp 89–97
- Bernard G, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial co-ordination. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 149(3 Pt 1): 818-24.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Frein AN, Knaus WA, Schein AM, Sibbald WJ, 1992. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : definitions for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 664-674.

- Bonventre J V, 2004. Pathophysiology of Ischemic Acute Renal Failure. In : Ronco C, Bellomo R, Brendolan A (eds): Sepsis, Kidney and Multiple Organ Dysfunction. Contrib Nephrol. Basel, Karger : pp 19–30
- Brealey D, Singer M, 2000. Multi-organ dysfunction in the critically ill : epidemiology, pathophysiology and management. J R Coll Physicians Lond; 34:424-7
- Buwalda M, Ince C, 2002. Opening the microcirculation: Can vasodilators be usefull in sepsis ? Intensive Care Med. 28(9):1208-09
- Chuang YC, Tsai JL, Chang AY, et al., 2002. Dysfunction of the mitochondrial respiratory chain in rostral ventrolateral medulla during experimental endotoxemia in rat. J Biomed Sci;9:542-548
- De Backer, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent JL. 1997. Lactate production by the lungs in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med.156:1099-1104
- Fall PJ, Szerlip HM, 2005. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. J Intensive Care Med 20: 255–271
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Vincent JL, 2001. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA. Vol 286;14: 1754-1758
- Gladden I B.2004. Lactate metabolism : a new paradigm for the third millenium. *J Physiol*.558: 5-30
- Gutierrez G, Wulf M E, 1996. Lactic acidosis in sepsis : a Commentary. Intensive Care Med; 22:6-16
- Guntur HA, 2001. Perbedaan respon imun yang berperan pada sepsis dan syok septik : Suatu penedekatan imunopatobiologik sepsis dan septik pada immunocompromise dan non immunocompromise. Desertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga: 46-48
- Guntur HA. 2008. *SIRS, SEPSIS dan SYOK SEPTIK (Imunologi, Diagnosis dan Penatalaksanaan)*. Sebelas Maret University Press. Surakarta.

- Hack CE, 2002. The coagulation system in sepsis. In: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, eds. *The Sepsis Text* 2<sup>nd</sup> edition Massachusetts: Kluwer Academics Publisher. pp 29-46
- Ince C, Sinaasappel M, 1999. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med.* 27(7):1369-77.
- Iscra F, Gullo A, Biolo Gianni, 2002. Bench-to-bedside review : Lactate and the lung. *Crit Care Med*;6:327-329
- James MJ., Naeem AA., and Edward A. 2005. Year in review in Critical Care, 2004: sepsis and multi-organ failure. *Crit Care Med.* 9(4): 409–413.
- Jimenez MF, Watson RW, Parodo J. 1997. Dysregulated Expression of neutrophil apoptosis in the systemic inflammatory response syndrome. *Ach Surg*;132:1263-1270
- Johnson D and Mayers I, 001. Multiple Organ Dysfunction Syndrome : a narrative review. *Canadian Journal of Anaesthesia*;20:502-508.
- Karlsson, 1971. Lactate and phosphagen concentrations in working muscle of man with special reference to oxygen deficit at the onset of work. *Acta physiol Scand Suppl*, 358:1-72
- Koch T, Geger S, Ragaller MJ, 2001. Monitoring of organ dysfunction in sepsis/systemic inflammatory response syndrome : Novel Strategies. *J Am Soc Nephrol.* 12 suppl 17:S53-9
- Kruse J, 2002. Blood Lactate Concentration in Sepsis. In: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, eds. *The Sepsis Text* 2<sup>nd</sup> edition Massachusetts: Kluwer Academics Publisher. pp 323-8
- Levy M, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, 2003. International Sepsis Definitions C 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference.
- Levy M, 2005. Platelets in sepsis. *Hematology*;10 suppl 1: 129-131
- Levy B, 2006. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12: 315–321

- Maekawa T, Fujii Y, Yadamitsu, et al., 1991. Cerebral Circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. *Am J Emerg Med*;9:139-143
- Marshall J C, 2001. Inflammation, coagulopathy, and the patogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*; 29(7) : suppl 99-105.
- Mizock BA, Falk JL, 1992. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*; 20:80-83.
- Moreno R, Vincent JL, Matos A, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care: Result of prospective , multicenter study. *Intensive care Med*. 1999;25:686-696
- Moreno R, Matos R, fevereiro, 2002. Organ Failure. In: Vincent JL. Carlet J, Opal SM, eds. *The Sepsis Text 2<sup>nd</sup> edition* Massachusetts: Kluwer Academics Publisher. pp 29-46
- Nellimarkka O, Halkola L, Ninikoski, 1984. Renal Hypoxia and Lactate Metabolism in Hemorrhagic shock in Dog. *Crit Care Med*,12:656-660
- Nguyen HB, Rivers E, Knoblich BP et al.,2004. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*;32:1637-1642.
- Pinto E, Park HC, King F, MacLeod M, Pitts RF, 1973. Metabolism of lactate by the intact functioning kidney of the dog. *Am J Physiol*; 224:1463-1467.
- Phypers B, Pierce JT, 2006. Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ anaesth Crit Care Pain*; 6(3):128-32
- Pudjiastuti. 2008. Imunoglobulin Intravena pada Anak dan Bayi dengan Sepsis. Kumpulan Makalah. National Symposium: The 2<sup>nd</sup> Indonesian Sepsis Forum. Surakarta, March 7<sup>th</sup>-9<sup>th</sup>. p:100.
- Rice TW., and Bernard GR. 2005. Therapeutic intervention and targets for sepsis. *Annu. Rev. Med.* 56:225–248.
- Seaman JS. Schillerstrom J, Carroll D. Brown TM, 2006. Impaired Oxidative Metabolism Precipitates Delirium : A Study of 101 ICU Patients. *Psychosomatics*;47:56-61

- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW, 2005. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 45: 524–528
- Sharma, 2006. Multisystem Organ Failure of Sepsis. Available at : <http://www.eMedicine.com/article/169640-overview>
- Suitomaa M, Boukonen E, Kari M, Takala J. Time pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock*. 14:8-14
- Trzeciak S, Rivers E P, 2005. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Critical Care*; 9(suppl 4):S20-S26
- Vervloet MG, Piepot HA, Groeneveld J, 2002. The Kidney in sepsis. In: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, eds. *The Sepsis Text* 2<sup>nd</sup> edition Massachusetts: Kluwer Academic Publisher. pp 665-685
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, **22**:707-710.
- Vincent JL, De Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care unit: results of a multicenter, prospective study. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793–1800
- Vincent JL, De Backer D, 2005. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical care*. 9 Suppl 4:S9–12
- Wang P, Chaudry I H, 1996. Mechanism of hepatocellular dysfunction during hyperdynamic sepsis. *Am. J. Physiol.* 270:R297-R938.
- Xiao H., Siddiqui J., and Remick DG. 2006. Mechanisms of Mortality in Early and Late Sepsis. *Infection And Immunity*, Sept. p. 5227–5235.

## LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. Tabel data pengamatan sampel

| No Pasien | Umur | Jenis Kelamin | L0   | L24   | L48  | L72  | Kdl0 | KDL24 | KDL48 | KDL72 | R0 | R24 | R48 | R72 | Koa0 | Koa24 | Koa48 | Koa72 |
|-----------|------|---------------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|----|-----|-----|-----|------|-------|-------|-------|
| 1         | 50   | P             | 0.73 | 0.53  | 0.73 | 0.81 | 0    | 0     | 0     | 0     | 1  | 1   | 1   | 0   | 0    | 1     | 0     | 0     |
| 2         | 18   | L             | 2.12 | 0.92  | 1.41 | 1.42 | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 2   | 0   | 0    | 0     | 0     | 0     |
| 3         | 69   | L             | 1.32 | 1.07  | 1.5  | 0.87 | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 1   | 2   | 0    | 0     | 0     | 0     |
| 4         | 49   | L             | 1.9  | 0.32  | 1.98 | 1.15 | 0    | 0     | 0     | 0     | 3  | 3   | 2   | 2   | 0    | 0     | 0     | 0     |
| 5         | 65   | P             | 18.7 | 10.21 | 5.4  | 2.85 | 4    | 3     | 0     | 4     | 0  | 0   | 0   | 0   | 0    | 0     | 0     | 0     |
| 6         | 58   | L             | 0.73 | 1.58  | 0.56 | 0.87 | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 0   | 0   | 0    | 0     | 0     | 0     |
| 7         | 59   | L             | 1.35 | 1.07  | 1.55 | 2.52 | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 0   | 0   | 0    | 0     | 0     | 0     |
| 8         | 51   | L             | 3.77 | 0.45  | 0.35 | 0.52 | 0    | 0     | 0     | 0     | 1  | 2   | 2   | 1   | 4    | 4     | 3     | 3     |
| 9         | 47   | L             | 1.87 | 2.08  | 1.05 | 1.71 | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 1   | 0   | 0    | 0     | 0     | 0     |
| 10        | 80   | L             | 0.73 | 1.58  | 2.56 | 1.94 | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 1   | 1   | 0    | 0     | 0     | 1     |
| 11        | 15   | L             | 0.86 | 1.47  | 1.94 | 2    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 1   | 0   | 0    | 0     | 0     | 0     |
| 12        | 73   | P             | 1.14 | 1.94  | 0.87 | 2.1  | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 0   | 0   | 0    | 0     | 1     | 0     |
| 13        | 65   | L             | 1.31 | 1.94  | 2.01 | 1.98 | 0    | 0     | 0     | 0     | 0  | 0   | 0   | 1   | 0    | 0     | 1     | 2     |

LAMPIRAN 1. Tabel tabulasi data pengamatan sampel (lanjutan)

| Re0 | Re24 | Re48 | Re72 | Neu0 | Neu24 | Neu48 | Neu72 | Liv0 | Liv24 | Liv48 | Liv72 | SOFA 0 | SOFA 24 | SOFA 48 | SOFA 72 |
|-----|------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|--------|---------|---------|---------|
| 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0    | 0     | 1     | 1     | 1      | 2       | 2       | 1       |
| 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0    | 0     | 0     | 0     | 0      | 0       | 2       | 0       |
| 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0    | 0     | 0     | 0     | 0      | 0       | 1       | 2       |
| 1   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0    | 0     | 0     | 0     | 4      | 3       | 2       | 2       |
| 2   | 2    | 3    | 4    | 1    | 1     | 3     | 4     | 0    | 0     | 0     | 0     | 7      | 6       | 6       | 12      |
| 2   | 1    | 1    | 1    | 1    | 0     | 0     | 0     | 0    | 0     | 0     | 0     | 3      | 1       | 1       | 1       |
| 3   | 2    | 1    | 1    | 2    | 2     | 1     | 1     | 0    | 0     | 0     | 0     | 5      | 4       | 2       | 2       |
| 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 1    | 0     | 0     | 0     | 6      | 6       | 5       | 4       |
| 4   | 3    | 3    | 2    | 0    | 0     | 0     | 2     | 0    | 0     | 0     | 0     | 4      | 3       | 4       | 4       |
| 2   | 1    | 1    | 1    | 1    | 0     | 3     | 3     | 0    | 0     | 0     | 0     | 3      | 1       | 5       | 6       |
| 1   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 3    | 2     | 1     | 1     | 4      | 2       | 2       | 1       |
| 0   | 0    | 0    | 0    | 2    | 2     | 0     | 0     | 2    | 2     | 2     | 1     | 4      | 4       | 3       | 1       |
| 2   | 2    | 2    | 2    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0    | 0     | 0     | 0     | 2      | 2       | 3       | 5       |



LAMPIRAN 1. Tabel tabulasi data pengamatan sampel (lanjutan)

| TDS | TDD | MAP   | RR | Suhu | HR  | GCS | Leuko | Hb   | Trombo | GDS | Alb |
|-----|-----|-------|----|------|-----|-----|-------|------|--------|-----|-----|
| 110 | 70  | 83.3  | 32 | 38.8 | 120 | 15  | 13.8  | 13.7 | 67     | 188 | 2.8 |
| 100 | 60  | 73.3  | 36 | 38.4 | 144 | 15  | 15.1  | 3.2  | 671    | 95  | 2.2 |
| 150 | 70  | 96.7  | 21 | 39.4 | 108 | 11  | 7.1   | 10.9 | 242    | 130 | 2.8 |
| 140 | 90  | 106.7 | 24 | 38.4 | 120 | 15  | 29.4  | 13.3 | 555    | 174 | 3.2 |
| 90  | 47  | 61.3  | 36 | 37.8 | 87  | 13  | 14.7  | 5.3  | 687    | 103 | 2.5 |
| 120 | 80  | 93.3  | 24 | 38.6 | 100 | 13  | 17.75 | 8.8  | 224    | 118 | 2.2 |
| 90  | 60  | 70.0  | 32 | 38.5 | 112 | 10  | 18.5  | 14.1 | 161    | 123 | 2.2 |
| 130 | 90  | 103.3 | 32 | 38.8 | 128 | 15  | 1.9   | 12.8 | 9      | 84  | 3.5 |
| 140 | 100 | 113.3 | 32 | 37.9 | 110 | 15  | 17.3  | 14.6 | 245    | 247 | 2.5 |
| 150 | 80  | 103.3 | 36 | 37.6 | 104 | 10  | 27.6  | 9.8  | 279    | 200 | 2.2 |
| 120 | 80  | 93.3  | 32 | 39.2 | 100 | 15  | 24.1  | 8.9  | 415    | 110 | 1.9 |
| 140 | 70  | 93.3  | 24 | 39.5 | 100 | 12  | 28    | 3.7  | 170    | 110 | 3.3 |
| 100 | 60  | 73.3  | 20 | 36.5 | 88  | 15  | 16.2  | 10.2 | 241    | 77  | 2.4 |



LAMPIRAN 2. Tabel Uji normalitas variabel konsentrasi laktat darah berdasarkan waktu pengamatan

| No | Variabel     | Kolmogorov-Smirnov | Signifikansi | Keterangan   |
|----|--------------|--------------------|--------------|--------------|
| 1. | Laktat_0     | 1,452              | 0,029        | Tidak Normal |
| 2. | Laktat_24    | 1,444              | 0,031        | Tidak Normal |
| 3. | Laktat_48    | 0,890              | 0,407        | Normal       |
| 4. | Laktat_72    | 0,547              | 0,926        | Normal       |
| 5. | Rata2 Laktat | 1,653              | 0,008        | Tidak Normal |

LAMPIRAN 3. Tabel Uji normalitas variabel SOFA berdasarkan waktu pengamatan

| No | Variabel        | Kolmogorov-Smirnov | Signifikansi | Keterangan |
|----|-----------------|--------------------|--------------|------------|
| 1. | Skor Sofa_0     | 0,597              | 0,869        | Normal     |
| 2. | Skor Sofa_24    | 0,578              | 0,891        | Normal     |
| 3. | Skor Sofa_48    | 0,922              | 0,363        | Normal     |
| 4. | Skor Sofa_72    | 0,922              | 0,363        | Normal     |
| 5. | Rata2 Skor Sofa | 0,706              | 0,701        | Normal     |

LAMPIRAN 4. Tabel Uji Jenjang Bertanda Wilcoxon variabel konsentrasi laktat

| No | Variabel              | Nilai Z | Signifikansi | Keterangan |
|----|-----------------------|---------|--------------|------------|
| 1. | Laktat_24 – Laktat_0  | - 0,594 | 0,552        | Sama       |
| 2. | Laktat_48 – Laktat_0  | - 0,471 | 0,638        | Sama       |
| 3. | Laktat_72 – Laktat_0  | - 0,035 | 0,972        | Sama       |
| 4. | Laktat_48 – Laktat_24 | - 0,035 | 0,972        | Sama       |
| 4. | Laktat_72 – Laktat_24 | - 0,804 | 0,422        | Sama       |
| 5. | Laktat_72 – Laktat_48 | - 0,384 | 0,701        | Sama       |

LAMPIRAN 5. Tabel Uji Beda Mean Data berpasangan Variabel Skor SOFA

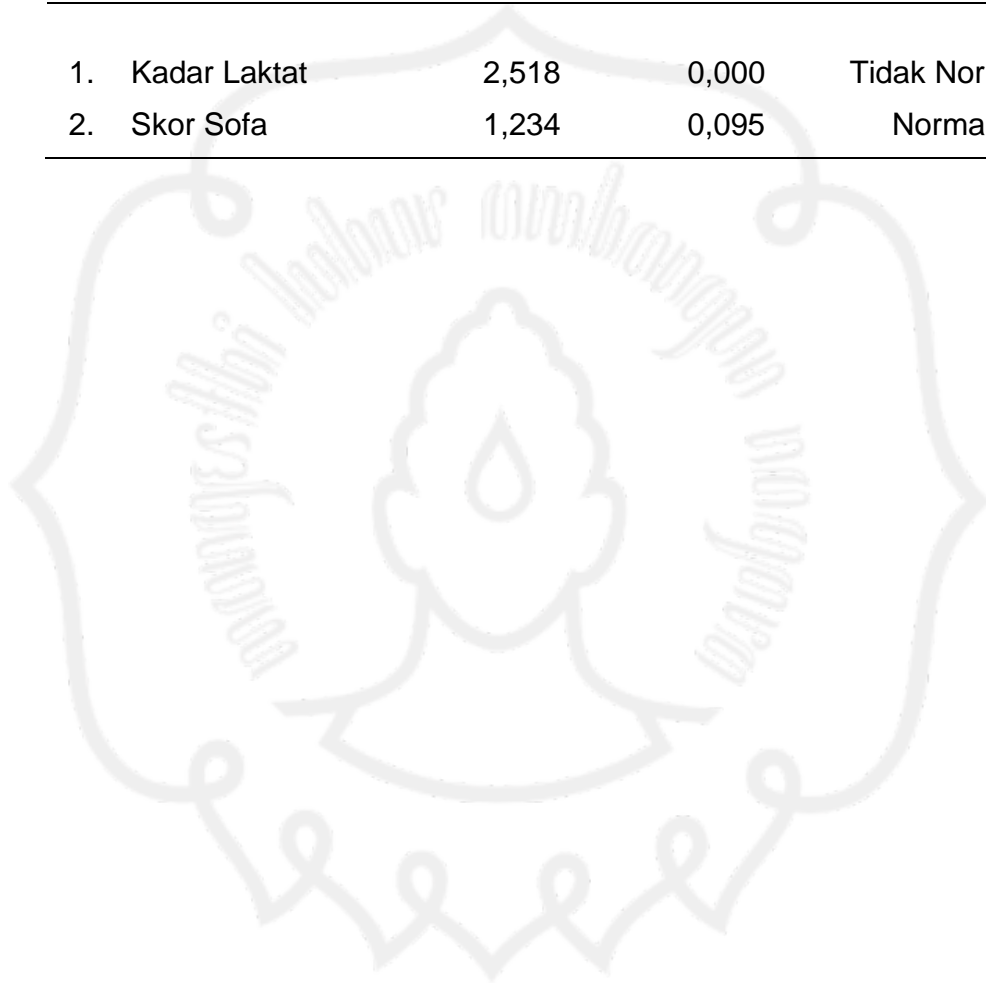
---

| No | Variabel          | Nilai t | Signifikansi | Keterangan |
|----|-------------------|---------|--------------|------------|
| 1. | Sofa_24 – Sofa_0  | 2,635   | 0,022        | Berbeda    |
| 2. | Sofa_48 – Sofa_0  | 0,835   | 0,420        | Sama       |
| 3. | Sofa_72 – Sofa_0  | 0,208   | 0,839        | Sama       |
| 4. | Sofa_48 – Sofa_24 | - 0,716 | 0,487        | Sama       |
| 4. | Sofa_72 – Sofa_24 | - 0,704 | 0,495        | Sama       |
| 5. | Sofa_72 – Sofa_48 | - 0,399 | 0,697        | Sama       |

---

LAMPIRAN 6. Tabel Uji Normalitas Data Variabel Konsentrasi Laktat dan Skor SOFA

| No | Variabel     | Z - KS | Signifikansi | Keterangan   |
|----|--------------|--------|--------------|--------------|
| 1. | Kadar Laktat | 2,518  | 0,000        | Tidak Normal |
| 2. | Skor Sofa    | 1,234  | 0,095        | Normal       |



LAMPIRAN 7. Tabel Uji Normalitas Data Variabel Kardiovaskuler berdasarkan waktu pengamatan

| No | Variabel  | Kolmogorov-Smirnov   | Signifikansi | Keterangan   |
|----|-----------|----------------------|--------------|--------------|
| 1. | KDL_0     | 1,919                | 0,001        | Tidak Normal |
| 2. | KDL_24    | 1,919                | 0,001        | Tidak Normal |
| 3. | KDL_48    | (Tidak ada Variance) | -            | -            |
| 4. | KDL_72    | 1,919                | 0,001        | Tidak Normal |
| 5. | Rata2 KDL | 1,919                | 0,001        | Tidak Normal |



LAMPIRAN 8. Tabel Uji Jenjang Bertanda Wilcoxon Variabel Kardiovaskuler.

---

| No | Variabel        | Nilai Z | Signifikansi | Keterangan |
|----|-----------------|---------|--------------|------------|
| 1. | KDL_24 – KDL_0  | - 1,000 | 0,317        | Sama       |
| 2. | KDL_48 – KDL_0  | - 1,000 | 0,317        | Sama       |
| 3. | KDL_72 – KDL_0  | - 1,000 | 1,000        | Sama       |
| 4. | KDL_48 – KDL_24 | - 1,000 | 0,317        | Sama       |
| 4. | KDL_72 – KDL_24 | - 1,000 | 0,317        | Sama       |
| 5. | KDL_72 – KDL_48 | - 1,000 | 0,317        | Sama       |

---

LAMPIRAN 9. Tabel Uji Normalitas Variabel Respirasi berdasarkan waktu pengamatan

| No | Variabel        | Kolmogorov-Smirnov | Signifikansi | Keterangan   |
|----|-----------------|--------------------|--------------|--------------|
| 1. | Respirasi_0     | 1,587              | 0,013        | Tidak Normal |
| 2. | Respirasi_24    | 1,632              | 0,010        | Tidak Normal |
| 3. | Respirasi_48    | 0,863              | 0,446        | Normal       |
| 4. | Respirasi_72    | 1,339              | 0,055        | Normal       |
| 5. | Rata2 Respirasi | 0,870              | 0,436        | Normal       |

LAMPIRAN 10. Tabel Uji Beda Mean Data berpasangan variabel respirasi

---

| No | Variabel        | Nilai t | Signifikansi | Keterangan |
|----|-----------------|---------|--------------|------------|
| 1. | Res_24 – Res_0  | - 1,000 | 0,337        | Sama       |
| 2. | Res_48 – Res_0  | - 2,144 | 0,053        | Sama       |
| 3. | Res_72 – Res_0  | - 0,693 | 0,502        | Sama       |
| 4. | Res_48 – Res_24 | - 1,806 | 0,096        | Sama       |
| 5. | Res_72 – Res_24 | - 0,322 | 0,753        | Sama       |
| 6. | Res_72 – Res_48 | 1,298   | 0,219        | Sama       |

---

LAMPIRAN 11. Tabel Uji Normalitas Variabel Koagulasi berdasarkan waktu pengamatan

---

| No | Variabel  | Kolmogorov-Smirnov | Signifikansi | Keterangan   |
|----|-----------|--------------------|--------------|--------------|
| 1. | KOA_0     | 1,919              | 0,010        | Tidak Normal |
| 2. | KOA_24    | 1,732              | 0,005        | Tidak Normal |
| 3. | KOA_48    | 1,587              | 0,013        | Tidak Normal |
| 4. | KOA_72    | 1,632              | 0,010        | Tidak Normal |
| 5. | Rata2 KOA | 1,449              | 0,030        | Tidak Normal |

---

LAMPIRAN 12. Tabel Uji Jenjang Bertanda Wilcoxon Variabel Koagulasi

---

| No | Variabel        | Nilai Z | Signifikansi | Keterangan |
|----|-----------------|---------|--------------|------------|
| 1. | KOA_24 – KOA_0  | - 1,000 | 0,317        | Sama       |
| 2. | KOA_48 – KOA_0  | - 0,577 | 0,564        | Sama       |
| 3. | KOA_72 – KOA_0  | - 0,818 | 0,414        | Sama       |
| 4. | KOA_48 – KOA_24 | 0,000   | 1,000        | Sama       |
| 4. | KOA_72 – KOA_24 | - 0,378 | 0,705        | Sama       |
| 5. | KOA_72 – KOA_48 | - 0,577 | 0,564        | Sama       |

---

LAMPIRAN 13. Tabel Uji Normalitas Variabel Renal berdasarkan waktu pengamatan

---

| No | Variabel    | Kolmogorov-Smirnov | Signifikansi | Keterangan |
|----|-------------|--------------------|--------------|------------|
| 1. | Renal_0     | 0,809              | 0,529        | Normal     |
| 2. | Renal_24    | 1,169              | 0,130        | Normal     |
| 3. | Renal_48    | 1,113              | 0,168        | Normal     |
| 4. | Renal_72    | 1,066              | 0,206        | Normal     |
| 5. | Rata2 Renal | 1,000              | 0,271        | Normal     |

---

LAMPIRAN 14. Tabel Uji Beda Mean Data berpasangan variabel Renal

| No | Variabel            | Nilai t | Signifikansi | Keterangan |
|----|---------------------|---------|--------------|------------|
| 1. | Renal_24 – Renal_0  | 3,207   | 0,008        | Berbeda    |
| 2. | Renal_48 – Renal_0  | 2,144   | 0,053        | Sama       |
| 3. | Renal_72 – Renal_0  | 1,585   | 0,139        | Sama       |
| 4. | Renal_48 – Renal_24 | 0,000   | 1,000        | Sama       |
| 4. | Renal_72 – Renal_24 | 0,000   | 1,000        | Sama       |
| 5. | Renal_72 – Renal_48 | 0,000   | 1,000        | Sama       |

LAMPIRAN 15 Tabel Uji Normalitas Variabel Neuro berdasarkan waktu pengamatan

---

| No | Variabel    | Kolmogorov-Smirnov | Signifikansi | Keterangan   |
|----|-------------|--------------------|--------------|--------------|
| 1. | Neuro_0     | 1,339              | 0,055        | Normal       |
| 2. | Neuro_24    | 1,821              | 0,003        | Tidak Normal |
| 3. | Neuro_48    | 1,646              | 0,009        | Tidak Normal |
| 4. | Neuro_72    | 1,694              | 0,006        | Tidak Normal |
| 5. | Rata2 Neuro | 1,389              | 0,042        | Normal       |

---



LAMPIRAN 16. Tabel Uji Jenjang Bertanda Wilcoxon Variabel Neuro

---

| No | Variabel            | Nilai Z | Signifikansi | Keterangan |
|----|---------------------|---------|--------------|------------|
| 1. | Neuro_24 – Neuro_0  | - 1,414 | 0,157        | Sama       |
| 2. | Neuro_48 – Neuro_0  | - 0,138 | 0,890        | Sama       |
| 3. | Neuro_72 – Neuro_0  | - 0,744 | 0,457        | Sama       |
| 4. | Neuro_48 – Neuro_24 | - 0,552 | 0,581        | Sama       |
| 4. | Neuro_72 – Neuro_24 | - 1,089 | 0,276        | Sama       |
| 5. | Neuro_72 – Neuro_48 | - 1,342 | 0,180        | Sama       |

---

LAMPIRAN 17 Tabel Uji Normalitas Variabel Liver berdasarkan waktu pengamatan

---

| No | Variabel    | Kolmogorov-Smirnov | Signifikansi | Keterangan   |
|----|-------------|--------------------|--------------|--------------|
| 1. | Liver_0     | 1,632              | 0,010        | Tidak Normal |
| 2. | Liver_24    | 1,821              | 0,003        | Tidak Normal |
| 3. | Liver_48    | 1,646              | 0,009        | Tidak Normal |
| 4. | Liver_72    | 1,694              | 0,006        | Tidak Normal |
| 5. | Rata2 Liver | 1,389              | 0,042        | Tidak Normal |

---

LAMPIRAN 18. Tabel Uji Jenjang Bertanda Wilcoxon Variabel Liver

| No | Variabel            | Nilai Z | Signifikansi | Keterangan |
|----|---------------------|---------|--------------|------------|
| 1. | Liver_24 – Liver_0  | - 1,414 | 0,157        | Sama       |
| 2. | Liver_48 – Liver_0  | - 0,816 | 0,414        | Sama       |
| 3. | Liver_72 – Liver_0  | - 1,134 | 0,257        | Sama       |
| 4. | Liver_48 – Liver_24 | 0,000   | 1,000        | Sama       |
| 5. | Liver_72 – Liver_24 | - 0,577 | 0,564        | Sama       |
| 6. | Liver_72 – Liver_48 | - 1,000 | 0,317        | Sama       |

LAMPIRAN 19. Lembar Kelaikan Etik



**ETHICAL REVIEW COMMITTEE**  
**PANITIA KELAIKAN ETIK**

School of Medicine Sebelas maret Universitas,  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Moewardi Hospital of Surakarta  
RS. Dr. Moewardi Surakarta



**ETHICAL CLEARANCE**  
**KELAIKAN ETIK**

No: E.C. 116 / IX / 2008

The Ethical Review Committee School of Medicine Sebelas Maret University, Moewardi  
Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD. Moewardi

Hospital of Surakarta, after reviewing the proposed design, herewith to certify  
Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

that the research proposal :  
Bahwa usulan penelitian

HUBUNGAN KADAR LAKTAT DARAH DENGAN  
DERAJAT DISFUNGI MULTI ORGAN PADA PASIEN  
SEPSIS YANG DIUKUR DENGAN SKOR SOFA (SEPSIS  
RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT) DI HCU  
(HIGH CARE UNIT) PENYAKIT DALAM RS DR.  
MOEWARDI SURAKARTA

topic :  
Berjudul

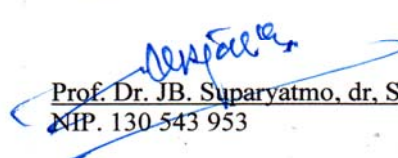
principal investigator : Hernowo  
penelitian utama

location of research : RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA  
lembaga tempat penelitian

is ethically approved  
dinyatakan laik etik

Issued on : 30 September 2008

Chairman  
Ketua

  
Prof. Dr. JB. Suparyatmo, dr, Sp.PK (K)  
NIP. 130 543 953



