

Peran Bersihan Laktat pada Kesintasan Pasien Sepsis Berat

The Role of Lactate Clearance in Severe Septic Patients Survival

Wirawan Hambali¹, Lie Khie Chen², Djoko Widodo², Esthika Dewiasty³, Herdiman T. Pohan², Suhendro²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Lie Khie Chen. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: chen_tropik@hotmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Sepsis Berat merupakan masalah kesehatan dengan tingkat mortalitas yang tinggi serta insiden yang terus meningkat. Bersihan laktat menggambarkan kinetika metabolisme anaerob pasien sepsis berat dan merupakan parameter yang potensial untuk mengevaluasi kondisi penyakit dan intervensi pengobatan yang didapat pasien. Namun demikian, hubungan antara bersihan laktat terhadap terjadinya kematian pasien sepsis berat belum diketahui. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh bersihan laktat terhadap kesintasan pasien dengan sepsis berat, serta faktor-faktor perancu yang mempengaruhi hubungan tersebut.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif yang dilaksanakan di Unit Gawat Darurat dan ruang perawatan Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan Maret-Mei 2011. Pasien termasuk dalam kelompok bersihan laktat tinggi bila terdapat perbedaan kadar laktat $\geq 10\%$ dalam 6 jam pertama pengobatan, sedangkan perbedaan $< 10\%$ termasuk ke dalam kelompok bersihan laktat rendah. Selanjutnya, dilakukan observasi terhadap terjadinya kematian dalam 10 hari pertama perawatan pada kedua kelompok. Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis menggunakan uji statistik log-rank test, serta dicari nilai hazard ratio dengan menggunakan uji cox regression model. Selanjutnya, dilakukan analisis variabel perancu dengan menggunakan uji cox regression.

Hasil. Laju kesintasan kelompok bersihan laktat tinggi dan rendah masing-masing sebesar 60,0% dan 26,7% ($p=0,004$). Median kesintasan yaitu 3 hari pada bersihan laktat rendah, sedangkan kematian tidak mencapai 50% pada bersihan laktat tinggi. Interkuartil I kedua kelompok berturut-turut sebesar 1 dan 4 hari. Dari analisis didapatkan hazard ratio sebesar 2,87 (IK 95%; 1,41-5,83). Pada analisis multivariat keberadaan syok sepsis, skor SOFA, penggunaan vasopresor/inotropik, transfusi dan cairan resusitasi, tidak ada yang mengubah nilai hazard ratio $> 10\%$. Oleh karena itu, tidak ada yang memenuhi syarat untuk disebut sebagai perancu.

Simpulan. Pasien bersihan laktat tinggi memiliki kesintasan lebih tinggi dibandingkan pasien bersihan laktat rendah dan hubungan tersebut tidak dipengaruhi perancu.

Kata Kunci: bersihan laktat, kesintasan, sepsis berat

ABSTRACT

Introduction. Severe Sepsis is a major health problem that known to results high mortality rate, and still its incidents continue to rise. Lactate clearance represents kinetics alteration of anaerobic metabolism in severe septic patients that makes it to become a potential parameter to evaluate severity of one's illness and intervention adequacy that received by the patient. However, the relationship between lactate clearance and occurrence of death in severe septic patients is still unknown.

Methods. This is a prospective cohort study that conducted in Ciptomangunkusumo Hospital, from March to May 2011. Patients were categorized into high lactate clearance group if there were differences in lactate levels $\geq 10\%$ in which occurred within the first 6 hours of the treatment, and contrary were categorized into low lactate clearance group. Occurrences of death were observed within the first 10 days. Afterward, the data were analyzed by means of survival analysis, Kaplan Meier curve were made, survival rate and median survival rate were determined, statistical test were calculated using log-rank test, and hazard ratios were calculated using Cox regression model test. Analysis of Confounder Variable was also performed using multivariate Cox regression test.

Results. The survival rate for high and low lactate clearance group were 60.0% vs. 26.7%, respectively ($p=0,004$). In low lactate clearance group the median survival was 3 days, while the mortality rate did not reach 50% in high lactate clearance group. The first Interquartile for these two groups was 1 day and 4 days, respectively. The hazard ratio that obtained from the analysis was 2.87 (95% CI, 1.41 - 5.83). On multivariate analysis the presence of septic shock, SOFA score, the use of vasopresor/inotropic, blood transfusion, fluid resuscitation didn't change the hazard ratio value more than 10%. For that reason, these parameters were not considered as confounder.

Conclusions. Patients with high lactate clearance have a better survival rate compared to patients with low lactate clearance, and its relationship is not influenced by confounder.

Keywords: lactate clearance, severe septic, survival

PENDAHULUAN

Sepsis berat merupakan salah satu masalah kesehatan yang umum dijumpai di rumah sakit, terutama pada kelompok pasien yang dirawat di ruang rawat intensif.^{1,2} Dari hasil penelitian di Belanda, sepsis berat ditemukan pada 0,61% pasien yang dirawat di ruang rawat biasa dan 11% pasien yang dirawat di ruang rawat intensif.³ Di Amerika Serikat, berdasarkan data nasional tahun 1995, diperkirakan terdapat 751.000 kasus sepsis berat setiap tahunnya yang menyebabkan 215.000 kematian serta menghabiskan biaya kesehatan kurang lebih 16,7 Milliar USD atau setara dengan 22.100 USD untuk setiap pasiennya.^{4,5} Berdasarkan data penelitian epidemiologi yang dilakukan di Amerika Serikat, Inggris, Wales, Perancis, Australia, dan Selandia Baru antara tahun 1995 hingga 2001, didapatkan insiden tahunan sepsis berat sebesar 51-300 kejadian per 100.000 penduduk.¹ Angka mortalitas berdasarkan penelitian ini yaitu sebesar 29-47%, sebanding dengan angka mortalitas yang disebabkan dengan kasus infark jantung akut.^{1,4,6} Di Indonesia, berdasarkan data di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), pada tahun 1999 ditemukan 92 kasus sepsis dengan laju mortalitas sebesar 78,3% dan terjadi peningkatan pada tahun 2000 menjadi 160 kasus dengan laju mortalitas sebesar 84,4%.⁷

Pada penanganan sepsis berat dan syok sepsis, penatalaksanaan pasien secara komprehensif dalam 6 jam pertama sangat menentukan keberhasilan pengobatan pasien lebih lanjut.⁸ Berdasarkan panduan internasional penanganan sepsis berat dan syok sepsis yang dikeluarkan tahun 2008, parameter evaluasi penanganan pasien dengan sepsis berat dan syok sepsis meliputi parameter hemodinamik dan parameter oksigenisasi jaringan. Parameter hemodinamik terdiri dari tekanan arteri rata-rata, tekanan vena sentral dan produksi urin. Parameter oksigenisasi jaringan terdiri dari saturasi oksigen vena sentral dan saturasi oksigen vena campuran.⁸

Sebagai upaya untuk mengatasi kesulitan pengukuran adekuasi oksigenasi dalam penanganan pasien sepsis berat dan syok sepsis, maka dilakukan penelitian non-

inferioritas yang membandingkan parameter saturasi oksigen vena sentral dengan parameter bersihan laktat. Pada penelitian Jone, dkk.⁹, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara parameter saturasi oksigen vena sentral dan parameter bersihan laktat dalam kaitannya dengan kematian. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, maka pengukuran kadar laktat dapat menjadi suatu alternatif pengukuran adekuasi oksigenasi yang mudah dan relatif murah untuk dikerjakan.

Laktat yang merupakan hasil metabolisme akhir glukosa dalam keadaan anaerob, merupakan parameter laboratoris yang memiliki nilai klinis yang sangat besar di dalam evaluasi penanganan pasien dengan sepsis. Kemampuan dari pengukuran kadar laktat secara serial memiliki banyak keunggulan untuk digunakan sebagai parameter evaluasi penanganan pasien-pasien kritis, termasuk pada pasien dengan sepsis berat. Kadar laktat awal yang diperiksa saat pertama kali pasien datang merupakan refleksi dari derajat sepsis yang terjadi, sedangkan kadar laktat yang diperiksa beberapa saat setelah pasien mendapatkan terapi merupakan refleksi dari respons pasien terhadap terapi yang diberikan. Kedua parameter tersebut merupakan komponen determinan paling awal yang menentukan perjalanan klinis dari pasien sepsis berat.^{10,11}

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nguyen, dkk.¹², didapatkan bahwa kelompok pasien dengan bersihan laktat yang rendah secara bermakna membutuhkan penggunaan ventilator dan vasopresor yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Pada penelitian tersebut didapatkan juga bahwa kelompok pasien dengan bersihan laktat yang lebih tinggi memperlihatkan penurunan penanda biologis proinflamasi, anti-inflamasi, dan koagulasi yang lebih besar.¹² Serupa dengan penelitian-penelitian sebelumnya, angka mortalitas 28 dan 60 hari menurun seiring dengan semakin besar bersihan laktat yang dicapai.^{12,13}

Secara umum, kemampuan klinisi untuk memperkirakan terjadinya kematian di dalam penanganan pasien sepsis berat dengan menggunakan parameter klinis tervalidasi yang praktis memiliki beberapa manfaat. Di

antara manfaat tersebut yaitu manfaat dalam penentuan pengambilan keputusan oleh tenaga medis dan keluarga, menentukan bentuk pendekatan dan perawatan yang terbaik bagi pasien, serta antisipasi dan alokasi dari penggunaan alat bantu (obat vasopresor, ventilator, dan hemodialisis) atau sumber daya lainnya.^{14,15} Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan cara analisis kesintasan pada pasien sepsis berat berdasarkan perbedaan bersihan laktat. Dengan demikian, diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan untuk memberikan informasi klinis bagi tenaga medis, keluarga, dan pengambil keputusan lainnya untuk menentukan bentuk pendekatan tata laksana terbaik pada pasien, serta antisipasi dari keluaran yang mungkin terjadi. Hasil dari penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi dasar evaluasi mengenai adekuasi pengobatan yang telah diberikan pada pasien yang sedang ditangani, yakni dengan menggunakan parameter pengukuran yang murah dan mudah untuk dikerjakan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif pada pasien dengan sepsis berat di Unit Gawat Darurat, Ruang Rawat Inap dan Ruang Rawat Intensif RSCM periode April 2010-Juni 2011. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 60 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan metode *consecutive sampling* yaitu semua pasien sepsis berat yang mendapat perawatan di RSCM.

Variabel penelitian terdiri dari variabel bebas, variabel tergantung dan variabel perancu. Variabel bebas pada penelitian ini adalah bersihan laktat, sedangkan variabel tergantung adalah kematian dalam 10 hari. Variabel perancu pada penelitian ini terdiri dari gagal organ multipel, pengobatan dan syok sepsis.

Kriteria inklusi pada penelitian ini terdiri dari: 1) pasien dengan infeksi atau diduga terdapat infeksi; 2) memenuhi dua dari empat kriteria *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS); dan 3) terdapat disfungsi organ akut. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu: 1) pasien berusia <18 tahun; 2) tidak bisa didapatkan kadar laktat jam ke-0 dan jam ke-6; 3) menolak berpartisipasi dalam penelitian; 4) mengalami syok yang disebabkan oleh selain syok sepsis; dan 5) memiliki penyakit sirosis hati dekompensata. Selanjutnya, pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi dilakukan anamnesis dan beberapa pemeriksaan, yaitu fisik, laboratorium radiologi. Selanjutnya, pasien diikuti selama 10 hari. Pada setiap subjek penelitian (atau walinya) dilakukan penjelasan lisan dan tertulis mengenai tujuan

penelitian, manfaat penelitian serta prosedur penelitian dan setelahnya, subjek penelitian (atau walinya) diminta persetujuannya secara tertulis untuk bersedia ikut dalam penelitian. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Panitia Etik Penelitian Kedokteran FKUI.

HASIL

Dalam kurun waktu penelitian, didapatkan total subjek sebanyak 60 pasien yang terdiri dari 30 pasien kelompok bersihan laktat tinggi dan 30 pasien kelompok bersihan laktat rendah. Pada penelitian ini proporsi pasien pria dan wanita sama, yaitu 50% dari keseluruhan pasien. Rerata usia pasien adalah sebesar $49,28 \pm 17,7$ tahun, dengan rata-rata usia pada pasien pria sebanding dengan usia kelompok pasien wanita. Bila didasarkan dengan komorbiditas yang dimiliki, kelompok rerata usia paling besar terdapat pada pasien dengan penyakit paru kronik, diikuti dengan kelompok pasien dengan gagal jantung, diabetes meliuts, penyakit ginjal kronik, keganasan, kelainan hematologi, HIV/AIDS dan Sistemik Lupus Eritematosus (SLE). Usia rata-rata pasien tanpa komorbiditas lebih kecil dibandingkan dengan usia rata-rata keseluruhan (Tabel 1).

Berdasarkan Tabel 1 juga dapat dilihat bahwa dari keseluruhan pasien, didapatkan bahwa 47 (78,3%) pasien memiliki komorbiditas dengan 28 (46,7%) pasien di antaranya memiliki 1 komorbiditas, 16 (26,7%) pasien memiliki 2 komorbiditas dan 3 (5%) pasien memiliki 3 komorbiditas. Komorbiditas yang paling banyak ditemukan pada pasien adalah diabetes melitus, diikuti berturut-turut dengan gagal jantung, penyakit ginjal kronik, keganasan, HIV/AIDS, kelainan hematologi, SLE, dan penyakit paru kronik. Fokus infeksi penyebab sepsis paling banyak ditemukan pada organ respiratorius, diikuti dengan infeksi intraabdomen dan sistem biliaris, infeksi traktur urinarius, infeksi kulit dan jaringan lunak, serta infeksi susunan saraf pusat.

Saat awal datang ke rumah sakit, sebagian besar pasien memiliki 1 disfungsi organ, namun terdapat beberapa pasien yang memiliki gagal organ yang melibatkan hingga 5 organ target. Kelompok pasien dengan keterlibatan gagal organ multipel (3 atau lebih disfungsi organ) juga cukup banyak dijumpai pada penelitian ini. Organ respiratorius merupakan organ paling banyak yang terlibat di dalam disfungsi organ, diikuti dengan gangguan fungsi ginjal, gangguan kesadaran, disfungsi hati, disfungsi sistem kardiovaskular, dan gangguan sistem hematologi. Selain itu, pada saat awal pasien datang, terlihat juga bahwa di antara kelompok pasien dengan bersihan laktat tinggi dan kelompok pasien dengan bersihan laktat

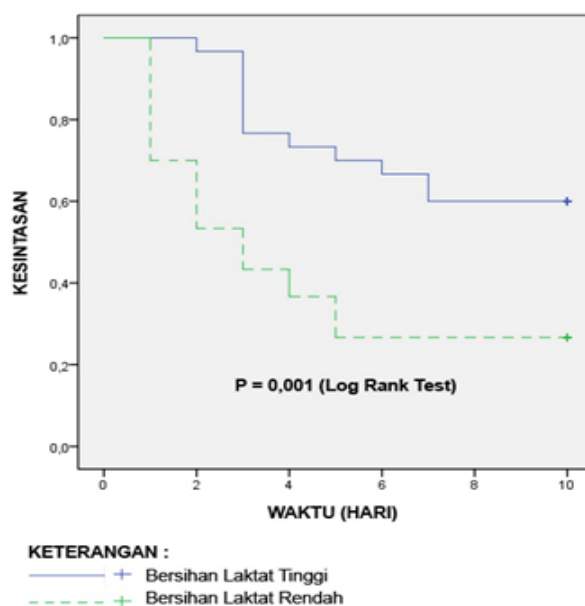
Tabel 1. Karakteristik dasar pasien

Variabel	Bersihan laktat tinggi	Bersihan laktat rendah
Total responden, jumlah (%)	30 (50%)	30 (50%)
Usia, rerata (SB), tahun	48,3 ± 18,3	50,27 ± 17,2
Jenis Kelamin		
Laki-laki, jumlah (%)	19 (31,6%)	11 (18,3%)
Perempuan, jumlah (%)	11 (18,3%)	19 (31,6%)
Komorbid		
Diabetes, jumlah (%)	11 (18,3%)	11 (18,3%)
Gagal jantung, jumlah (%)	12 (20%)	7 (11,6%)
Penyakit paru kronik, jumlah (%)	1 (1,6%)	0
Penyakit ginjal kronik, jumlah (%)	5 (8,3%)	4 (6,6%)
HIV/AIDS, jumlah (%)	3 (5%)	3 (5%)
Keganasan, jumlah (%)	3 (5%)	5 (8,3%)
SLE, jumlah (%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Gangguan Hematologi, jumlah (%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Tanpa komorbid, jumlah (%)	6 (10%)	7 (11,6%)
Sumber infeksi		
Paru-paru, jumlah (%)	19 (31,6%)	24 (40%)
Saluran urinaria, jumlah (%)	4 (6,6%)	1 (1,6%)
Intra abdominal, jumlah (%)	3 (5%)	3 (5%)
Infeksi sistem saraf pusat, jumlah (%)	1 (1,6%)	0
Kulit dan jaringan lunak, jumlah (%)	3 (5%)	2 (3,3%)
Skor SOFA, Median (Rentang)	7 (1-13)	8 (3-14)
Syok sepsis, jumlah (%)	7	8
GCS, Median (rentang)	13,5 (5-15)	12,5 (4-15)
Hemoglobin, rerata (SB), g/dL	11,0 ± 3,0	10,7 ± 3,8
Trombosit, rerata (SB), g/dL	317.400 ± 219.073	261.280 ± 185.092
PaO ₂ /FiO ₂ , rerata (SB)	232,9 ± 137,7	237,4 ± 141,9
Kreatinin, rerata (SB), g/dL	3,8 ± 4,5	2,6 ± 3,8
Bilirubin, rerata (SB), g/dL	1,5 ± 3,0	3,8 ± 10,6
Albumin, rerata (SB), g/dL	3,0 ± 0,7	2,7 ± 0,9
Laktat, rerata (SB), mmol/L	4,5 ± 2,3	3,6 ± 2,7
Fluid, rerata (SB), mL	1.132 ± 1.027	1.102 ± 1.170
Obat vasoaktif, jumlah (%)	6 (10%)	9 (15%)
Transfusi PRC, jumlah (%)	2 (3,3%)	4 (6,7%)
Ventilasi mekanis, jumlah (%)	2 (3,3%)	4 (6,7%)

Keterangan: SB: simpangan baku; SRIS: Sindrom Respon Inflamasi Sistemik; HIV/AIDS: Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome; SLE: Sistemik Lupus Eritematosus; SSP: Susunan Saraf Pusat; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PRC: Packed Red Cells.

rendah terdapat distribusi yang kurang lebih sebanding dalam hal komorbiditas, diagnosis topis sumber infeksi, dan disfungsi organ yang terjadi. Hal ini terlihat juga pada skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) awal, serta komponen-komponen yang menyusunnya seperti *Glasgow Coma Scale* (GCS), rerata jumlah trombosit, nilai PaO₂/FiO₂, kadar kreatinin, serta kadar bilirubin total. Kedua kelompok juga mendapatkan intervensi yang lebih kurang sebanding dalam 6 jam pertama pengobatan, yakni

dalam pemberian cairan, pemberian transfusi *Packed Red Cell* (PRC), penggunaan ventilator, dan penggunaan vasopresor/inotropik.



Gambar 1. Kurva kesintasan Kaplan Meier antarkelompok bersihan laktat

Tabel 2. Perbandingan antara kelompok pasien yang meninggal dan yang selamat

Karakteristik	Meninggal	Survive	p Value
Patients, N (%)	34 (56,7%)	26 (34,3%)	-
Age, Mean (SD), years	48,0 ± 16,6	50,9 ± 19,2	0,53
Jenis Kelamin			
Laki-laki, jumlah (%)	17 (28,3%)	13 (21,7%)	1,00
Perempuan, jumlah (%)	17 (28,3%)	13 (21,7%)	
Disfungsi, median (rentang)	3 (1-5)	1,5 (1-5)	-
1 Organ, jumlah (%)	6 (10%)	13 (21,7%)	0,00^p
2 Organ, jumlah (%)	6 (10%)	7 (11,7%)	
≥3 Organ, jumlah (%)	22 (36,6%)	6 (10%)	
Skor, median (rentang)	9 (3-14)	5 (1-11)	-
SOFA >9, jumlah (%)	11 (18,3%)	3 (5%)	0,044^p
SOFA ≤9, jumlah (%)	19 (31,6%)	21 (35%)	
Syok sepsis, N (%)	11 (18,3%)	4 (6,7%)	0,13 ^p
Laktat, rerata (SB), mmol/L	4,5 ± 2,9	3,4 ± 1,7	0,07
Bersihan laktat, rerata (SB), %	-11,9 ± 60,6	14,1 ± 33,9	0,04

Keterangan : PRC: Packed Red Cells; f: Fisher's Exact Test (terdapat >25% sel dengan expected <5); p: Pearson Chi Square.

Pada penelitian ini, terjadi 34 kematian, yakni 12 pasien dari kelompok bersihan laktat tinggi dan sisanya dari kelompok bersihan laktat rendah. Di antara pasien yang meninggal dan yang selamat, terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara rerata kadar laktat awal dan perbedaan signifikan antara rerata bersihan laktat. Dari kelompok pasien yang meninggal terlihat juga bahwa jumlah disfungsi organ yang terjadi berbeda secara bermakna dibandingkan dengan kelompok pasien yang selamat, juga tidak didapatkan perbedaan bermakna pada rerata usia pasien, proporsi jenis kelamin, dan proporsi

pasien yang mengalami syok sepsis. Median skor SOFA juga berbeda di antara kedua kelompok tersebut (Tabel 2).

Berdasarkan analisis kesintasan, didapatkan laju kesintasan (*survival rate*) pada kelompok pasien dengan bersihan laktat tinggi adalah sebesar 60,0% dan pada kelompok pasien dengan bersihan laktat rendah sebesar 26,7%. Median kesintasan pada kelompok pasien dengan bersihan laktat rendah adalah sebesar 3 hari, sedangkan pada kelompok pasien dengan bersihan laktat tinggi jumlah kematian tidak mencapai 50%. Interkuartil pertama (75%) pada kelompok pasien dengan bersihan laktat tinggi dan bersihan laktat rendah yaitu masing-masing sebesar 4 dan 1 hari (Gambar 1). *hazard ratio* yang didapatkan dari kedua kelompok yaitu sebesar 2,87 (IK95%; 1,41–5,83) (Tabel 3).

Tabel 3. Pengaruh bersihan laktat terhadap kesintasan

Variabel	Meninggal	Survive	Crude Hazard Ratio
Bersihan laktat rendah	22	8	2,87 (1,41-5,83)
Bersihan laktat tinggi	12	18	

Berdasarkan analisis bivariat didapatkan hubungan bermakna antara derajat disfungsi organ multipel (pasien dengan skor SOFA awal >9 dibandingkan dengan skor SOFA awal ≤9) dan penggunaan vasopresor/inotropik terhadap terjadinya kematian. Sementara itu, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kondisi syok sepsis, transfusi PRC, dan kelompok cairan resusitasi (cairan resusitasi <1000 cc dibandingkan dengan cairan resusitasi ≥1000 cc) terhadap terjadinya kematian ($p < 0,25$). Selain itu, hasil analisis juga menunjukkan tidak didapatkan hubungan antara penggunaan ventilator mekanik dengan terjadinya kematian ($p > 0,25$) (Tabel 4).

Tabel 4. Sebaran Parameter yang Potensial menjadi Variabel Perancu diantara Subyek Penelitian

Variables	Survivor	Non Survivor	p value
Syok			
Dengan syok sepsis	11	4	0,081
Tanpa syok sepsis	23	22	
Skor awal SOFA			
SOFA > 9	11	3	0,038
SOFA ≤ 9	19	21	
Obat-obatan			
Tanpa vasoaktif	22	23	0,013
Dengan vasoaktif	12	3	
Ventilasi mekanik			
Tanpa ventilasi	31	23	0,777
Dengan ventilasi	3	3	
Transfusi PRC			
Dengan transfusi	29	25	0,069
Tanpa transfusi	5	1	
Cairan resusitasi			
<1000 cc	15	18	0,166
≥1000 cc	19	8	

Keterangan : SOFA : Sequential Organ Failure Assessment; PRC : Packed Red Cells

Dalam analisis multivariat (*cox regression*), parameter 'penggunaan ventilator mekanik' tidak diikutsertakan dalam analisis, oleh karena parameter ini memiliki nilai $p > 0,25$ maka keberadaannya tidak banyak mempengaruhi terjadinya kematian. Keberadaan dari parameter syok sepsis dalam analisis multivariat merubah nilai *hazard ratio* bersihan laktat sebesar 7,4%. Keberadaan dari parameter Skor SOFA awal dalam analisis multivariat mengubah *hazard ratio* bersihan laktat sebesar 1,7%. Keberadaan dari penggunaan vasopresor/inotropik dalam analisis multivariat merubah *hazard ratio* bersihan laktat sebesar 4,1%. Keberadaan dari parameter Transfusi PRC dalam analisis multivariat merubah *Hazard Ratio* bersihan laktat sebesar 7,2%. Keberadaan dari parameter Kelompok Cairan Resusitasi dalam analisis multivariat merubah *hazard ratio* bersihan laktat sebesar 2,5%. Keberadaan dari berbagai parameter tersebut tidak ada yang dapat mengubah nilai *hazard ratio* dari bersihan laktat lebih dari 10%. Oleh karena itu, parameter-parameter tersebut tidak memenuhi syarat untuk disebut sebagai perancu (Tabel 5).

Tabel 5. Adjusted hazard ratio pada berbagai kondisi bersamaan dengan Variabel Potensial Perancu

Variabel Perancu	Adjusted Hazard Ratio	Perubahan HR
Penggunaan Vasoaktif	2,988 (1,462-6,106)	4,1%
Skor SOFA awal	2,919 (1,388-6,138)	1,7%
Transfusi PRC	3,077 (1,493-6,340)	7,2%
Syok Sepsis	3,083 (1,505-6,317)	7,4%
Cairan Resusitasi	2,942 (1,444-5,994)	2,5%
Total	3,332 (1,518-7,314)	16,1%

Keterangan : SOFA : Sequential Organ Failure Assessment; PRC : Packed Red Cells

DISKUSI

Laktat merupakan penanda kondisi metabolisme anaerob. Pada kondisi tersebut akan terjadi peningkatan produksi dari substansi ini akibat peningkatan dari produksi piruvat, gangguan bersihan hepatic (*hepatic clearance*), penurunan kerja dari PDH (*pyruvate dehydrogenase*), dan disfungsi mitokondrial.¹⁶⁻¹⁸ Perubahan kadar laktat (kinetik laktat) pada pasien dengan sepsis berat menggambarkan perubahan dari kondisi metabolisme anaerob yang terutama dipengaruhi oleh perubahan kondisi penyakit dan intervensi yang diberikan pada pasien. Keterkaitan antara bersihan laktat terhadap kondisi penyakit dan pengobatan menjadikan parameter ini sebagai variabel yang potensial untuk menilai progresifitas penyakit dan adekuasi pengobatan yang diterima oleh pasien. Di dalam penelitian ini, hubungan dari perubahan kadar laktat tersebut dinilai pada pasien-pasien dengan sepsis berat terhadap terjadinya kematian. Selain itu, dilakukan juga analisis terhadap parameter-parameter yang potensial

menjadi perancu, untuk melihat keterkaitannya terhadap hubungan antara kinetik laktat dengan kematian.

Pasien laki-laki dan perempuan berjumlah sama, yaitu 50% dari keseluruhan subjek penelitian. Pada penelitian di berbagai negara, proporsi laki-laki dan perempuan relatif sama dan umumnya lebih tinggi pada kelompok laki-laki.^{5,7,19,20} Penelitian di Australia dan New Zealand menunjukkan proporsi pasien pria sebanyak 59,6%, sedangkan pada penelitian di Eropa didapatkan bahwa proporsi pasien pria adalah 2 kali lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pasien wanita.¹

Usia rata-rata pasien yang mengalami sepsis berat di dalam penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan usia rata-rata pasien dari kepustakaan di luar negeri. Tanpa mengikutsertakan pasien-pasien dengan HIV/AIDS dan SLE yang merupakan kelompok pasien dengan rata-rata usia terendah, rata-rata usia pasien pada penelitian ini masih tetap rendah, yakni sebesar $51,9 \pm 17,2$ tahun. Pada penelitian yang dilakukan oleh Widodo, dkk.⁷ pada pasien sepsis di RSCM pada tahun 2002, didapatkan bahwa 45,2% pasien berusia kurang dari 40 tahun, 28,6% pasien berusia antara 40-60 tahun, dan 28,6% pasien berusia lebih dari 60 tahun. Usia tersebut lebih muda dibandingkan data penelitian di Amerika Serikat pada tahun 1995-2000 dan di Kanada pada tahun 2008-2009 yang menunjukkan rerata dan median masing-masing $60,8 \pm 13,7$ tahun dan 66 tahun.^{19,20} Hal ini dapat disebabkan oleh adanya pola penyakit di Indonesia yang masih didominasi penyakit-penyakit infeksi. Tingkat kontrol dari komorbiditas yang lebih rendah merupakan faktor lain yang dipercaya menyebabkan rerata usia pasien-pasien dengan sepsis berat pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan data penelitian di luar negeri.

Insiden terjadinya sepsis di antara berbagai kondisi komorbiditas adalah sebesar 1.059,1 kasus per 100.000 penduduk pada pasien dengan HIV/AIDS, 755,2 kasus per 100.000 penduduk pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik, 700,8 kasus per 100.000 penduduk pada pasien dengan diabetes melitus, 550,2 kasus per 100.000 penduduk pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan 203,5 kasus per 100.000 penduduk pada pasien dengan hipertensi.²¹ Angka ini lebih tinggi dibandingkan dengan data insiden sepsis di masyarakat umum yang hanya sebesar 51 hingga 300 kejadian per 100.000 penduduk per tahunnya.¹ Diketahui pula pasien dengan keganasan memiliki risiko relatif 3,96-9,77 kali lebih tinggi untuk menderita sepsis berat.^{3,21} Tingkat komorbiditas yang tinggi dari pasien-pasien sepsis berat pada penelitian ini dapat menjelaskan laju mortalitas pasien yang lebih

tinggi dibandingkan dengan di luar negeri. Adanya proyeksi peningkatan dari berbagai penyakit degeneratif di Indonesia pada masa yang akan datang, seperti peningkatan prevalensi kasus diabetes melitus dari 4,5 juta kasus pada tahun 1995 menjadi 12,4 juta kasus pada tahun 2025, diperkirakan akan meningkatkan penemuan kasus sepsis di Indonesia pada masa yang akan datang.²²

Sebagian besar subjek pada penelitian ini memiliki disfungsi organ multipel (≥ 3 disfungsi organ). Data nasional di Amerika Serikat dan Kanada menunjukkan bahwa 73,6% dan 62,6% pasien sepsis berat memiliki 1 disfungsi organ, 20,7% dan 27,1% pasien memiliki 2 disfungsi organ, serta 5,7% dan 10,3% memiliki ≥ 3 disfungsi organ.^{5,20} Perbandingan kedua data tersebut menunjukkan bahwa keterlibatan organ multipel lebih sering ditemukan di Indonesia dibandingkan dengan disfungsi yang melibatkan 1 organ. Sepsis berat tahap lanjut yang kemungkinan disebabkan oleh adanya keterlambatan pengobatan atau adanya komorbiditas yang tidak terkontrol, kemungkinan mendasari terjadinya kondisi tersebut.

Organ respirasi, sistem kardiovaskular, dan organ ginjal merupakan organ yang paling sering terlibat di dalam disfungsi organ dalam berbagai penelitian epidemiologi sepsis yang pernah dilakukan sebelumnya.^{2,5,20,23} Hal serupa juga didapatkan pada penelitian ini, dimana gangguan organ respirasi, sistem kardiovaskuler dan organ ginjal merupakan disfungsi organ yang paling sering ditemukan. Melihat pola keterlibatan organ di dalam berbagai penelitian sepsis berat, maka diharapkan dalam implementasi penanganan pasien sepsis berat di rumah sakit, dukungan ventilasi, unit hemodialisa, serta obat-obatan inotropik dan vasopresor dapat tersedia dan mudah diakses. Dengan demikian, penanganan pasien sepsis berat dan syok sepsis dapat dilakukan secara keseluruhan.

Pada penelitian ini didapatkan laju mortalitas pada keseluruhan pasien sebesar 56,7% dengan persentasi pada kelompok bersihan laktat tinggi dan rendah masing-masing 40% dan 73,3%. Implementasi dari (*Early Goal Directed Therapy*) EGDT pada penelitian awal yang dilakukan oleh Rivers, dkk.²⁴ tahun 2001, menunjukkan bahwa dapat menurunkan laju mortalitas dari 46,5% menjadi 30,5%. Penelitian lain menunjukkan bahwa pengenalan dan implementasi dini EGDT dalam penanganan sepsis berat serta inisiasi antibiotik dini, dapat menurunkan laju mortalitas dari 51,4% menjadi 27,0%.²⁵ Data penelitian ini menunjukkan bahwa masih terdapat peluang penyempurnaan yang dapat dilakukan dalam penanganan pasien sepsis berat dan syok sepsis di Indonesia, dengan hasil akhir berupa penurunan laju mortalitas dari pasien yang ditangani.

Peranan usia penderita sebagai determinan yang menentukan perjalanan klinis pada pasien dengan sepsis masih diperdebatkan. Penelitian yang dilakukan oleh Guidet, dkk.², menunjukkan ada perbedaan rerata usia yang bermakna antara pasien yang meninggal dengan yang selamat ($61,3 \pm 15,5$ tahun vs $59,3 \pm 17,1$ tahun; $p < 0,001$). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ferrer, dkk.²³ dengan nilai $p < 0,001$). Pada penelitian ini, tidak terdapat perbedaan rerata usia yang bermakna di antara kelompok pasien yang meninggal dan yang selamat. Pengaruh usia terhadap mortalitas pada pasien sepsis berat dianggap tidak melalui hubungan yang langsung, tetapi melalui kondisi-kondisi lain yang menyertai peningkatan usia tersebut.²⁶

Laju mortalitas terkait dengan perbedaan jenis kelamin juga masih menimbulkan perdebatan. Data nasional di Kanada, menunjukkan bahwa kelompok pasien perempuan memiliki risiko kematian 1,08 kali lebih tinggi (IK 95%; 1,05-1,11) jika dibandingkan dengan kelompok pasien laki-laki.²⁰ Penelitian oleh Vincent, dkk.²⁷ menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu ditemukan laju kematian yang lebih rendah pada kelompok perempuan berusia ≥ 50 tahun (OR 0,69, IK 95%; 0,52-0,93) namun tidak ada perbedaan bermakna pada usia < 50 tahun OR (1,01, IK95%; 0,52-1,97). Faktor proteksi dari perbedaan jenis kelamin ini, didasarkan pada lebih baiknya aktivasi sistem imunitas terkait dengan hormon dan polimorfisme pada pasien-pasien wanita.²⁷ Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dalam hal jenis kelamin terhadap terjadinya kematian pada pasien dengan sepsis berat. Hal ini dapat disebabkan karena tidak dilakukan analisis subgrup antara pasien berusia lebih dan kurang dari 50 tahun seperti yang ditunjukkan oleh penelitian sebelumnya, serta jumlah pasien yang cukup kecil.

Kematian yang terjadi pada pasien sepsis berat, berkorelasi positif dengan disfungsi organ yang terjadi.⁶ Pada penelitian ini terlihat adanya hubungan yang bermakna antara jumlah disfungsi organ dengan risiko terjadinya kematian. Adanya keterlibatan jumlah disfungsi organ yang lebih tinggi pada subyek penelitian, diperkirakan menjadi salah satu sebab tingginya tingkat kematian pasien di dalam penelitian ini.

Penelitian oleh Trzeciak, dkk.²⁸ menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar laktat awal antara kelompok pasien sepsis yang selamat dan yang meninggal (2,4 mmol/L vs 5,8 mmol/L). Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Nguyen, dkk.¹⁰ yang menemukan adanya perbedaan kadar laktat awal antara pasien sepsis berat

yang meninggal dengan yang selamat (6,1 mmol/L vs 8,0 mmol/L; $p=0,01$). Penelitian oleh Suhendro²⁹ di Indonesia pada tahun 2008, mendapatkan bahwa median kadar laktat antara pasien ketoasidosis diabetik yang meninggal dengan yang tidak meninggal, adalah sebesar 4,2 mmol/L berbanding dengan 1,7 mmol/L ($p < 0,001$). Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna pada rerata kadar laktat awal antara kelompok pasien yang meninggal dengan kelompok pasien yang selamat ($p=0,07$), akan tetapi terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata bersihan laktat antara kelompok pasien yang meninggal dengan kelompok pasien yang selamat ($p=0,04$). Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa parameter bersihan laktat memiliki hubungan yang lebih baik terhadap terjadinya kematian, dibandingkan dengan pemeriksaan kadar laktat awal. Pengukuran laktat yang hanya dilakukan pada satu waktu tidak dapat menggambarkan perkembangan dari kondisi penyakit yang diderita oleh pasien, serta pengobatan/intervensi yang diterimanya. Parameter bersihan laktat yang mengukur kinetika kadar laktat dalam 2 kesempatan waktu berbeda dapat menggambarkan kedua hal tersebut, sehingga memiliki hubungan yang lebih baik terhadap terjadinya kematian pada pasien dengan sepsis berat.

Bersihan laktat merupakan faktor diskriminan yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan laktat dalam 1 kali pengukuran dalam hubungannya dengan kematian pada pasien sepsis berat.¹⁰ Hasil dari penelitian ini mendukung pernyataan tersebut, yaitu parameter bersihan laktat memiliki hubungan positif dengan terjadinya kematian, sedangkan pemeriksaan kadar laktat awal tidak menunjukkan hubungan yang bermakna. Penelitian yang dilakukan oleh Nguyen, dkk.¹⁰ dan Arnold, dkk.¹¹, mendapatkan laju mortalitas pada kelompok pasien dengan bersihan laktat tinggi adalah sebesar 32,5% dan 19%, serta pada kelompok pasien dengan bersihan laktat rendah sebesar 67,7% dan 60%.^{10,11}

Pada penelitian ini didapatkan laju kesintasan (*survival rate*) lebih tinggi pada kelompok pasien dengan bersihan laktat tinggi dibandingkan kelompok bersihan laktat rendah, dengan kata lain pasien dengan bersihan laktat rendah memiliki risiko kematian lebih tinggi dibandingkan pasien dengan bersihan laktat tinggi. Interkuartil Pertama (75%) pada kelompok pasien dengan bersihan laktat tinggi dan rendah masing-masing sebesar 4 hari dan 1 hari. Hal ini menunjukkan bahwa lebih kurang seperempat pasien yang termasuk dalam kelompok bersihan laktat rendah akan meninggal pada hari pertama perawatan, dan lebih kurang setengah dari keseluruhan pasien pada kelompok

ini akan meninggal pada hari ketiga perawatan. Penemuan dari hasil penelitian ini mendukung penemuan pada penelitian-penelitian sebelumnya.

Pada penelitian ini observasi dilakukan selama 10 hari. Jangka waktu tersebut diperkirakan lebih tepat dalam memperlihatkan hubungan antara kelompok bersihan laktat terhadap terjadinya kematian. Jangka waktu observasi yang lebih lama dikhawatirkan tidak dapat secara tepat merepresentasikan hubungan antara bersihan laktat dalam 6 jam pertama penanganan pasien dengan terjadinya kematian. Selain disebabkan oleh adanya disfungsi mikrovaskular dan disfungsi organ yang menyebabkan kondisi anaerob dan hiperlaktatemia, kematian yang terjadi dalam jangka waktu lebih lama dari 10 hari dapat diakibatkan juga oleh adanya reinfeksi, inadekuasi obat-obatan atau penggunaan alat bantu, serta gangguan imunitas akibat apoptosis sel imunitas.

Berbagai variabel berhubungan dengan bersihan laktat dan kematian di dalam penanganan pasien dengan sepsis berat, sehingga berpotensi menjadi perancu di dalam hubungan kedua variabel tersebut. Analisis multivariat (*cox regression*) dilakukan pada berbagai macam variabel untuk menentukan keberadaannya sebagai variabel perancu dalam hubungan antara bersihan laktat terhadap kesintasan pasien-pasien dengan sepsis berat (Tabel 4). Pada analisis multivariat, tidak ditemukan variabel yang dapat mengubah nilai *hazard ratio* dari bersihan laktat >10%, sehingga variabel tersebut tidak memenuhi syarat untuk disebut sebagai perancu. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antara bersihan laktat dengan terjadinya kematian pada pasien dengan sepsis berat tidak dipengaruhi oleh keberadaan dari variabel-variabel lainnya.

SIMPULAN

Kelompok pasien sepsis berat dengan bersihan laktat tinggi memiliki kesintasan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien dengan bersihan laktat rendah. Hubungan antara bersihan laktat dengan kesintasan pasien sepsis berat ini tidak dipengaruhi oleh keberadaan variabel yang diduga sebagai perancu yaitu syok sepsis, skor SOFA awal, penggunaan vasopresor/inotropik, penggunaan ventilator mekanik, transfusi PRC dan kelompok cairan resusitasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Moss M. Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Suppl 7):S490-7.
- Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest*. 2005;127(3):942-51.
- O'Brien JM Jr, Ali NA, Abraham E. Year in review in critical care, 2004: sepsis and multi-organ failure. *Crit Care*. 2005;9(4):409-13.
- Bloomkalns AL. Lactate marker for sepsis and trauma. *EMCREG*. 2006;2:1-6.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the united states: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
- Ely EW, Kleinpell RM, Goyette RE. Advances in the understanding of clinical manifestations and therapy of severe sepsis: an update for critical care nurses. *Am J Crit Care*. 2003;12(2):120-33.
- Widodo D. The clinical, laboratory, and microbiological profile of patients with sepsis at the internal medicine inpatient unit of Dr. Ciptomangukusumo national general hospital, jakarta. *Med J Indones*. 2004;13(2):90-5.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy. *JAMA*. 2010;303(8):739-46.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Julie A, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis & septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-42.
- Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009;32(1):35-9.
- Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm*. 2010;7:6-17.
- Huang SW, Guan XD, He XS, Chen J, Ouyang B. The scoring system for patients with severe sepsis after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(3):364-7.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
- Grobbee DE, Hoes AW. Prognostic research. Dalam: *Clinical epidemiology-principles, methods, and applications for clinical research*. Sudbury: Jones and Bartlett Publisher; 2009. p.103-31.
- Munford RS, Sufferdini AF. *Sepsis, severe sepsis, and septic shock*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases Edisi 7*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.987-1010.
- Kruse JA. *Blood lactate concentration in sepsis*. In: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, editors. *The sepsis text*. Boston: Kluwer Academic Publisher; 2002. p.323-39.
- Mayes PA, Bender DA. *Overview of metabolism*. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's illustrated biochemistry Edisi 26*. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2003. p.122-9.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
- Canadian Institute for Health Information. In focus: a national look at sepsis. *CIHI*. 2009:1-16.
- Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432-40.
- Suyono S. *Diabetes melitus di Indonesia*. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam Edisi 4*. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2006. p. 1874-8.
- Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pe'rez XL, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis : a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):861-6.
- Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ*. 2005;173(9):1054-65.
- MacRedmond R, Hollohan K, Stenstrom R, Nebre R, Jaswal D, Dodek P. Introduction of a comprehensive management protocol for severe sepsis is associated with sustained improvements in timeliness of care and survival. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(5):e46.

26. Bo M, Massaia M, Raspo S, Bosco F, Cena P, Molaschi M, et al. Predictive factors of inhospital mortality in older patients admitted to a medical intensive care unit. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):529-33.
27. Adrie C, Azoulay E, Francois A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C, et al. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest.* 2007;132(6):1786-93.
28. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007;49(1):88-98.
29. Suhendro. Disfungsi mikrosirkulasi, mitokondria, serta peran konsentrasi laktat serum sebagai predictor mortalitas pada penderita ketoasidosis diabetik dengan sepsis [Disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2008.

Naskah ini telah dipresentasikan dalam bentuk poster presentation pada International Sepsis Forum, Beijing, 26–28 October 2011.