

Peran Laktat pada Sepsis dan Pemeriksaan Laboratoriumnya

Donaliazarti¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Abdurrab, Pekanbaru, Riau
E-mail : donaliazarti@gmail.com

Abstrak

Sepsis merupakan suatu sindrom klinis akibat infeksi dan bermanifestasi sebagai *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Pada kondisi sepsis, laktat dapat dihasilkan dalam jumlah yang besar oleh karena peningkatan produksi laktat secara aerob atau anaerob dan dikombinasi dengan penurunan klirens laktat. Pengukuran kadar laktat berguna untuk mendeteksi adanya hipoksia jaringan yang masih belum terlihat jelas sehingga dapat diberikan terapi lebih awal dan memantau respons terapi. Peningkatan kadar laktat juga berhubungan dengan penurunan kemampuan bertahan hidup pasien. Sejumlah alat di laboratorium dapat digunakan untuk melakukan pemeriksaan laktat di antaranya alat kimia klinik otomatis, alat *point of care testing* (POCT) dan alat *blood gas analyzer*. Metode untuk pemeriksaan laktat adalah enzimatis di antaranya menggunakan enzim laktat oksidase dan laktat dehidrogenase. Laktat berperan penting dalam diagnosis sepsis berat, sebagai indikator prognosis dan pemantauan respons terapi.

Katakunci — Laktat, Sepsis, Pemeriksaan Laboratorium

Abstract

Sepsis is a clinical syndrome due to infection and manifests as systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Sepsis is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized patients. In septic conditions, large amounts of lactate can be produced because of increased aerobic or anaerobic lactate production combined with decreased lactate clearance. Measurement of lactate levels is useful for detecting the presence of tissue hypoxia that is still not clearly visible so that therapy can be given earlier and clinician can monitor response to therapy. Increased lactate levels are also associated with decreased patient survival. A number of tools in the laboratory can be used to measure lactate level, including clinical chemistry analyzer, point of care testing (POCT) analyzer and blood gas analyzer. Methods for the examination of lactate are enzymatic, including the use of lactate oxidase and lactate dehydrogenase enzymes. Lactate plays an important role in the diagnosis of severe sepsis, as a prognostic indicator and monitoring response to therapy.

Keywords— Lactate, Sepsis, Laboratory examination

I. PENDAHULUAN

Sepsis merupakan suatu sindrom klinis akibat infeksi dan bermanifestasi sebagai *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Gejala atau tanda klinis SIRS dan bukti adanya infeksi diperlukan untuk menegakkan diagnosis sepsis.¹

Sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien yang dirawat di rumah sakit. *Center for disease control* (CDC) memperkirakan sepsis sebagai penyebab kematian nomor sepuluh di Amerika Serikat.² Angka kejadian sepsis selama 5 tahun terakhir di Indonesia juga masih tinggi yaitu 8,7 % sampai 30,29 % dengan angka kematian 11,56 % sampai 49,9 %.³

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. SEPSIS

1. DEFINISI

Sepsis merupakan suatu kondisi klinis yang disebabkan oleh respons imun tubuh terhadap infeksi dan bermanifestasi sebagai SIRS. *Systemic inflammatory response syndrome* adalah suatu keadaan respons inflamasi sistemik ditandai oleh dua atau lebih kondisi di bawah ini:^{2,4}

1. suhu $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$
2. denyut jantung > 90 kali per menit
3. pernafasan > 20 kali per menit atau $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
4. leukosit $> 12.000/\text{mm}^3$ atau $< 4.000/\text{mm}^3$ atau ditemukan $> 10\%$ neutrofil batang

2. ETIOLOGI

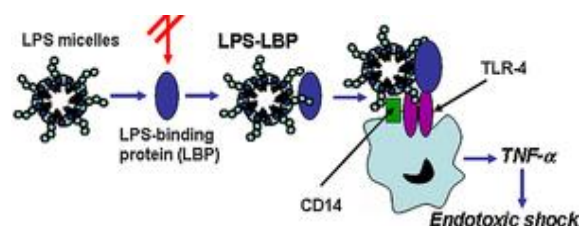
Sepsis dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme dan etiologi sepsis terbanyak adalah bakteri. Bakteri negatif Gram menyebabkan sepsis sekitar 60% - 70% di negara berkembang, tetapi di Amerika Serikat penyebab infeksi oleh

bakteri positif Gram mulai meningkat. Hal ini mungkin disebabkan oleh banyaknya penggunaan prosedur invasif, meningkatnya *hospital acquired pneumonia* (HAP) dan resistensi antibiotik. Jumlah kejadian sepsis yang disebabkan oleh jamur juga mulai meningkat pada dekade terakhir ini walaupun masih lebih rendah daripada sepsis oleh bakteri.¹

3. PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

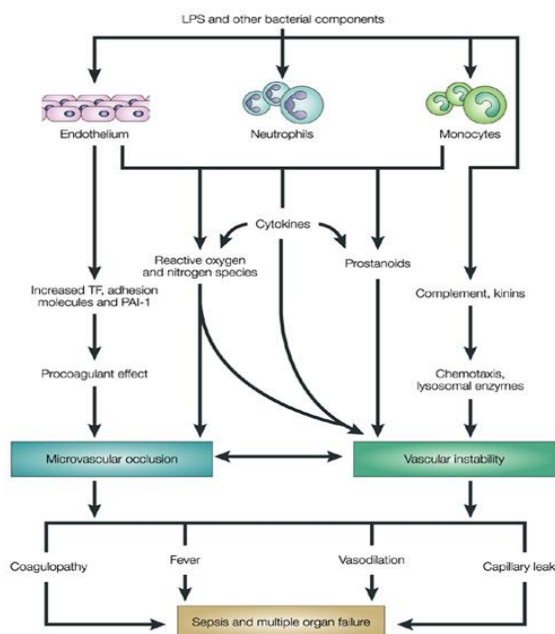
Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri dipengaruhi oleh struktur dan patogenisitas bakteri. Bakteri negatif Gram memiliki lapisan luar terdiri atas lipid yang merupakan komponen penting karena biasanya peka terhadap mekanisme lisis oleh komplemen. Aktivasi komplemen dapat membunuh bakteri dan juga menghasilkan faktor kemotaksis.⁵

Bakteri negatif Gram yang lisis akan melepaskan lipopolisakarida (LPS), berikatan dengan protein pejamu *LPS-binding protein* (LBP) dan merangsang sel monosit, makrofag serta neutrofil untuk mengeluarkan mediator yaitu *tumor necrosis factor* (TNF) α , seperti yang tampak pada Gambar 1. Sel tersebut juga akan mengeluarkan *reactive oxygen / nitrogen species* dan metabolit hasil aktivasi jalur asam arakidonat yang akhirnya menyebabkan gangguan vaskular berupa perubahan tonus dan peningkatan permeabilitas vaskular. Peptidoglikan bakteri, asam lipoteikoat, *deoxyribo nucleic acid* (DNA), polisakarida dan fimbriae juga menghasilkan respons sama dengan LPS.^{1,4}



GAMBAR 1. MEKANISME LPS MERANGSANG SEKRESI MEDIATOR INFLAMASI⁶

Lipopolisakarida dan mediator inflamasi menyebabkan kerusakan endotel. Membran endotel memiliki molekul dengan sifat antikoagulan, tetapi saat sepsis endotel menjadi bersifat prokoagulan melalui beberapa mekanisme di antaranya meningkatkan transkripsi molekul faktor jaringan, *downregulation* molekul antikoagulan seperti trombomodulin, menurunkan *tissue plasminogen activator* dan meningkatkan *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1). Endotel teraktivasi akan meningkatkan ekspresi molekul adesi di antaranya *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), E-selektin dan merangsang migrasi leukosit serta adhesinya ke endotel.⁴ Lipopolisakarida mengaktifkan faktor XII, memulai kaskade koagulasi dan mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Jalur inhibisi protein C dan protein S terganggu serta antitrombin menurun. Semua keadaan tersebut menyebabkan gangguan mikrovaskular dan terjadi koagulopati.^{1,4,7} Patofisiologi sepsis tampak pada Gambar 2.



GAMBAR 2. PATOFISIOLOGI SEPSIS (Lolis & Bucala, 2003)

Tubuh juga memiliki mekanisme antiinflamasi di antaranya peningkatan kadar

sitokin antiinflamasi dan hormon glukokortikoid. Hormon menghambat sintesis sitokin oleh monosit dan menurunkan kemampuan neutrofil untuk menempel pada endotel vaskular. Proses inflamasi pada sepsis tidak terkendali menyebabkan terjadinya pengeluaran mediator inflamasi yang berlebihan selama waktu yang lama dan melampaui mekanisme antiinflamasi tubuh. Hal ini menyebabkan berbagai disfungsi organ di antaranya disfungsi kardiovaskular, hepar, paru dan ginjal.^{4,8}

B. EFEK SEPSIS PADA ORGAN

1. DISFUNGSI KARDIOVASKULER

Disfungsi kardiovaskular meliputi disfungsi jantung dan vaskular. Disfungsi jantung menyebabkan penurunan volume sekuncup, *cardiac output* (CO), fraksi ejeksi ventrikel kiri dan peningkatan volume akhir sistolik serta akhir diastolik. Hal ini berhubungan dengan terganggunya kemampuan ventrikel kiri karena penurunan kontraktilitas miokardium.⁸

Disfungsi vaskular disebabkan dilatasi pembuluh darah dan peningkatan permeabilitas yang menyebabkan berpindahnya volume intravaskular ke rongga ketiga. Vasodilatasi yang terjadi pada sepsis berhubungan dengan produksi berlebihan NO oleh iNOS yang dirangsang sitokin. Faktor lain yang menurunkan volume intravaskular adalah dehidrasi dari penyakit yang mendasari, *insensible water lose*, muntah dan diare. Keadaan ini akan menurunkan preload ventrikel kiri serta CO.^{4,8}

2. DISFUNGSI HEPAR

Penyebab gangguan hepar pada sepsis adalah kerusakan mikrovaskular hepar yang disebabkan oleh pelepasan sitokin oleh sel Kupfer yang memiliki efek sitotoksik pada sel hepatosit dan penurunan aliran darah portal disebabkan efek NO yang dikeluarkan oleh sel intestinal.^{8,9}

3. DISFUNGSI PARU

Kerusakan endotel pembuluh darah paru menyebabkan gangguan aliran darah kapiler dan meningkatkan permeabilitas. Hal ini menimbulkan edema alveolar dan intersisial, menurunkan *compliance* paru, mengganggu pertukaran gas, terjadi ketidaksesuaian ventilasi perfusi sehingga menurunkan PO₂ arteri.^{4,10}

4. DISFUNGSI GINJAL

Gangguan ginjal biasanya disebabkan oleh nekrosis tubular akut yang diinduksi oleh keadaan hipotensi. Keadaan lain yang dapat ditemukan di antaranya oliguria, azotemia, dan proteinuria.^{4,10}

C. MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis sepsis sulit dibedakan dengan penyakit yang mendasari atau infeksi primernya. Proses berkembangnya gejala dan tanda tersebut berbeda antar pasien karena terdapat variasi individual, tergantung pada proses inflamasi, beratnya infeksi dan sistem organ yang terkena. Gejala sepsis lebih berat pada penderita usia lanjut, kanker, diabetes dan pasien granulositopenia.⁴

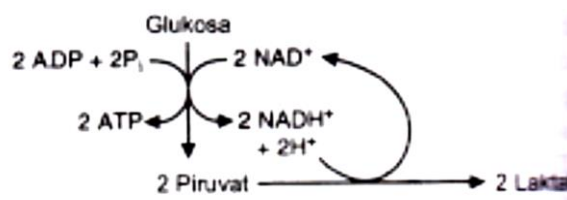
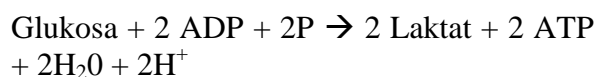
Manifestasi klinik sepsis tidak spesifik, biasanya didahului oleh demam, menggigil, malaise dan gelisah. Tempat infeksi paling sering adalah traktus digestivus, paru, traktus urinarius, kulit, jaringan lunak dan sistem saraf pusat. Gangguan gastrointestinal yang dapat ditemukan di antaranya mual, muntah dan diare. Ikterus menunjukkan adanya gangguan hepar. Kelainan kulit dapat ditemukan jika bakteri atau toksinnya menyebar ke kulit.^{1,8}

D. LAKTAT

1. PRODUKSI DAN KLIRENS LAKTAT

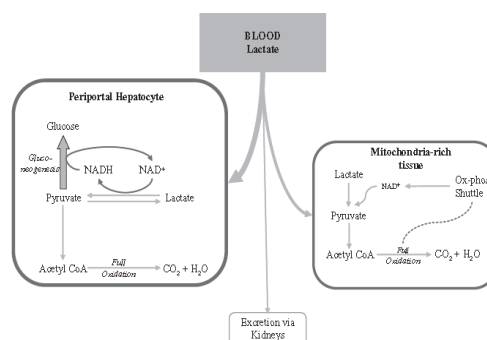
Laktat merupakan senyawa akhir hasil metabolisme karbohidrat melalui glikolisis anaerob. Glikolisis anaerob akan mengubah

glukosa menjadi piruvat dan mengubah *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) menjadi NADH. Piruvat akan diubah menjadi laktat dan NADH diubah kembali menjadi NAD⁺. Proses ini dikatalisis oleh enzim LDH dan menghasilkan energi sebesar 2 adenosin trifosfat (ATP). Perubahan piruvat menjadi laktat ini akan memberikan NAD⁺ yang cukup untuk siklus berikutnya, sehingga glikolisis dapat terus berlangsung walaupun dalam keadaan terbatasnya oksigen. Reaksi glikolisis anaerob tampak pada Gambar 3 dan dapat disingkat seperti di bawah ini.^{9,11}



GAMBAR 3. GLIKOLISIS ANAEROB¹¹

Laktat yang telah dihasilkan akan diambil oleh hepar (60%), ginjal (30%), sisanya oleh jaringan lain seperti jantung. Sebagian besar jaringan dapat menggunakan laktat sebagai substrat untuk dioksidasi menjadi CO₂ dan H₂O dalam siklus Kreb akan tetapi hanya hepar dan ginjal yang memiliki enzim untuk mengubah laktat menjadi glukosa (*glukoneogenesis*). Keseimbangan antara produksi dan klirens laktat akan mempertahankan kadar laktat sekitar 1 mmol/L.¹² Proses klirens laktat dalam tubuh tampak pada Gambar 4.



GAMBAR 4. PROSES KLIRENS LAKTAT DALAM TUBUH¹²

2. PERAN LAKTAT PADA SEPSIS

Hiperlaktatemia merupakan keadaan peningkatan kadar laktat darah > 2 mmol/L. Peningkatan kadar laktat dapat disebabkan oleh peningkatan produksi laktat secara aerob atau anaerob dan dikombinasi dengan penurunan klirens laktat. Peningkatan produksi laktat secara aerob baik lokal atau menyeluruh dapat disebabkan oleh proses inflamasi dan hiperlaktatemia merupakan indikator yang menunjukkan keadaan inflamasi berat.⁹

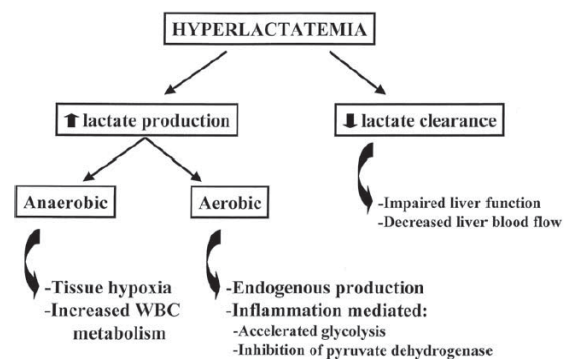
Hiperlaktatemia dibagi menjadi dua, yaitu hiperlaktatemia tipe A yang berhubungan dengan hipoksia jaringan (absolut atau relatif) sedangkan hiperlaktatemia tipe B yang tidak berhubungan dengan hipoksia. Beberapa keadaan menunjukkan campuran kedua tipe ini. Tipe A merupakan tipe yang paling umum dan biasanya terjadi pada keadaan hipoperfusi. Hipoksia jaringan relatif disebabkan kebutuhan energi melebihi kapasitas metabolisme aerob misalnya saat latihan fisik.¹²

Laktat dapat dihasilkan dalam jumlah yang besar saat sepsis walaupun tersedia oksigen. Hal ini disebabkan oleh beberapa keadaan di antaranya:^{8,9}

- A. Peningkatan produksi piruvat disebabkan glikolisis yang cepat
Metabolisme glukosa empat kali lebih tinggi pada pasien sepsis dibandingkan pasien sehat. Peningkatan glikolisis bertujuan menyediakan ATP untuk pompa ion Na/K ATPase yang distimulasi oleh adanya endotoksin dan katekolamin.
- B. Adanya hipoksia sitopatik
Hipoksia sitopatik adalah suatu defek respirasi sel yang menyebabkan penurunan konsumsi oksigen. Penyebabnya adalah :

- inhibisi enzim mitokondria oleh peroksinitrit (ONOO-)
Peroksinitrit adalah produk hasil reaksi antara NO dengan O₂ dan dihasilkan dalam jumlah yang besar saat sepsis sehingga mengganggu proses respirasi dalam mitokondria.
- inhibisi piruvat dehidrogenase oleh endotoksin menyebabkan penurunan masuknya piruvat ke dalam siklus Krebs di mitokondria sehingga meningkatkan produksi laktat.

Peningkatan kadar laktat juga disebabkan gangguan pada klirensnya. Berbagai faktor mempengaruhi klirens laktat oleh hepar pada keadaan sepsis terutama fungsi hepar dan aliran darahnya. Penurunan klirens laktat disebabkan oleh perubahan metabolisme hepar dan penurunan perfusinya. Klirens laktat oleh ginjal terjadi di korteks dan area ini akan terganggu saat terjadi penurunan aliran darah yang bermakna.⁹ Penyebab hiperlaktatemia tampak pada Gambar 5.



GAMBAR 5. PENYEBAB HIPERLAKTATEMIA⁹

3. PERAN LAKTAT DALAM DIAGNOSIS SEPSIS BERAT

Deteksi adanya hipoksia jaringan penting untuk mencegah terjadinya gagal organ akan tetapi hal ini sulit dilakukan. Pengukuran kadar laktat berguna untuk mendeteksi adanya hipoksia jaringan yang masih belum terlihat jelas sehingga dapat diberikan terapi lebih awal dan memantau respons terapi. Surviving sepsis campaign, suatu konsensus internasional, telah memasukkan kadar laktat

sebagai salah satu indikator pada sepsis berat yaitu > 4 mmol/L.⁹

4. PERAN LAKTAT DALAM PROGNOSIS DAN PEMANTAUAN RESPONS TERAPI SEPSIS

Peningkatan kadar laktat berhubungan dengan penurunan kemampuan bertahan hidup pasien. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kadar laktat saat pasien masuk rumah sakit berhubungan erat dengan prognosinya nanti. Kadar laktat < 2 mmol/L berhubungan dengan kemampuan bertahan hidup sebesar 100%, kadar antara 4 – 5 mmol/L sebesar 50% dan >10 mmol/L kurang dari 50%.^{9,13}

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk merekomendasikan penggunaan klirens laktat dalam menggambarkan keseimbangan antara penghantaran oksigen dan penggunaannya oleh jaringan. Klirens laktat diperoleh dengan menghitung perubahan kadar laktat dari dua spesimen darah dengan waktu yang berbeda. Rumus klirens laktat adalah:¹³

$$\frac{(\text{kadar laktat awal} - \text{akhir})}{\text{kadar laktat awal}} \times 100\%$$

Klirens laktat terbukti memiliki hubungan bermakna dengan perbaikan aliran mikrovaskular. Pasien yang kadar laktatnya menurun dengan terapi memiliki prognosis lebih baik dibandingkan mereka yang kadar laktatnya tetap tinggi. Target klirens laktat yang akan dicapai adalah perubahan minimal sebesar 10% dalam rentang waktu 2 - 6 jam.¹⁴

Berbagai penelitian telah mendukung dilakukannya pengukuran laktat serial sebagai indikator prognosis di antaranya penerapan *lactate guided therapy* pada pasien ICU. Kadar laktat memberikan informasi pada klinisi bahwa pasien tidak membaik atau bahkan memburuk walaupun parameter hemodinamik masih stabil. Hal

yang harus diperhatikan adalah pengukuran kadar laktat pasien disesuaikan dengan semua gambaran klinis yang ada dalam memberikan terapi.¹⁵

III. PEMERIKSAAN LABORATORIUM

A. PRA ANALITIK

Hal – hal yang harus diperhatikan sebelum pengambilan sampel untuk pemeriksaan laktat adalah:¹⁶

- pasien diistirahatkan minimal 30 menit sebelum pemeriksaan karena kadar laktat akan meningkat dengan latihan fisik
- pengambilan sampel tidak dilakukan pada vena yang stasis dan sedapat mungkin menghindari penggunaan tourniquet
- pengambilan sampel dilakukan pada ekstremitas yang tidak iskemia
- sampel sebaiknya disentrifus dalam waktu 15 menit setelah pengambilan karena glikolisis akan meningkatkan kadar laktat

B. METODE PEMERIKSAAN

Metode untuk pemeriksaan laktat adalah enzimatik karena kemudahan dan spesifisitasnya yang cukup tinggi. Pemeriksaan laktat dapat dilakukan pada beberapa jenis alat, yaitu:^{16,17}

1. ALAT KIMIA KLINIK OTOMATIS

Metode enzimatik yang umum digunakan pada alat kimia klinik otomatis adalah sebagai berikut

a. ENZIM LAKTAT OKSIDASE

Prinsip pemeriksaannya adalah enzim laktat oksidase mengoksidasi laktat menjadi piruvat dan hidrogen peroksida (H₂O₂). Hidrogen peroksida mengoksidasi suatu sistem kromogen menghasilkan suatu senyawa berwarna yang diukur absorbansinya pada panjang gelombang 540 nm. Intensitas warna sebanding dengan kadar laktat dalam darah.^{16,17}

b. ENZIM LAKTAT DEHIDROGINASE

Prinsip pemeriksaannya adalah laktat dioksidasi menjadi piruvat oleh enzim laktat dehidrogenase dan berlangsung jika tersedia NAD⁺. Reaksi ini menyebabkan terbentuknya NADH yang diukur pada panjang gelombang 340 nm. Intensitas warna sebanding dengan kadar laktat dalam darah.^{17,18}

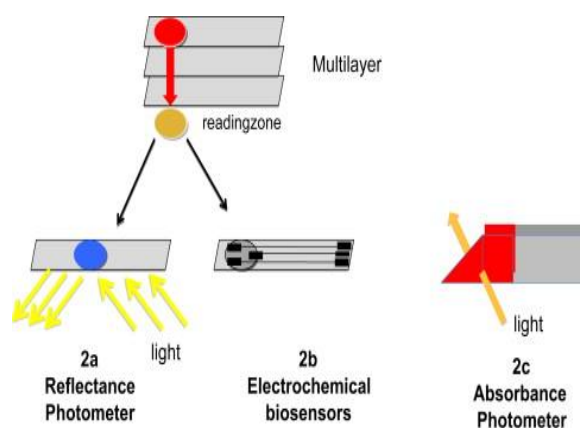
2. POINT OF CARE TESTING (POCT)

Point of care testing merupakan pemeriksaan yang dilakukan di dekat tempat perawatan pasien. Keuntungan pemeriksaan dengan POCT adalah memperpendek *turn around time* (TAT), dapat dikerjakan setiap saat dan menggunakan sampel dengan volume lebih sedikit.¹⁹ Alat ini menggunakan teknologi biosensor yaitu sensor kimia untuk mendeteksi analit dengan mengkombinasikan komponen biologi dan detektor fisikokimia berupa optik seperti reflektometer atau elektrokimia seperti amperometer.²⁰

Prinsip pemeriksaan dibagi dua sesuai dengan jenis detektornya yaitu :

1. Biosensor dengan detektor reflektometer

Alat ini menggunakan strip yang mengandung enzim laktat oksidase, peroksidase dan N-etil-N-m-toluidin. Reaksi yang terjadi sama dengan alat kimia klinik otomatis. Warna yang terbentuk dalam reaksi ini akan diukur dengan reflektometer seperti yang tampak pada Gambar 4.²⁰



GAMBAR 6. REFLEKTOMETER²¹

- Biosensor dengan detektor amperometer
Laktat dalam sampel dioksidasi oleh laktat oksidase (LOD) menjadi piruvat dan dalam reaksi ini LOD teroksidasi (LOD_{ox}) akan menerima elektron sehingga berubah menjadi LOD tereduksi (LOD_{red}). Suatu elektron mediator ferisianida [Fe(CN)₆]³⁻ akan mengoksidasi LOD_{red} kembali membentuk LOD_{ox} yang tersedia untuk mengoksidasi laktat berikutnya dan ferisianida [Fe(CN)₆]⁴⁻. Ferisianida akan diubah menjadi ferisianida dan elektron yang dihasilkan akan diukur oleh amperometer serta besarnya sebanding dengan kadar laktat dalam sampel.²²

3. BLOOD GAS ANALIZER

Alat ini juga menggunakan biosensor dengan detektor amperometer. Alat tersebut memiliki elektroda sensitif laktat dengan membran yang membungkus elektrodanya mengandung enzim laktat oksidase. Laktat bereaksi dengan laktat oksidase menghasilkan H₂O₂ yang akan berdifusi ke elektroda.^{23,24}

DAFTAR PUSTAKA

- Backer D, 2006, Lactic Acidosis in Critically Ill Septic Patients in Sepsis, Second Edition, Editor : Ruiz GO, Perafan MA, Faist E, Castell CD, Springer Science : USA, pp : 127-33.
- Carvalho PR & Trotta EA, 2003, Advances in Sepsis Diagnosis and Treatment, J Pediatr (Rio J), Vol.79, No.2, pp : S195 – S204.

- [3] D’Orazio P & Meyerhoff ME, 2006, Electrochemistry and Chemical Sensor in in Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fourth Edition, Editor : Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Elsevier Saunders, USA, pp : 108 – 13.
- [4] Guntur H, 2009, Sepsis : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V Jilid III, Editor : Sudoyo AW, Setiyohadi W, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, Jakarta, h : 1862-4.
- [5] Hamzaoui O & Carlet J, 2009, Organ Dysfunction during Severe Sepsis and Septic like Syndromes : Epidemiology, Classification and Mechanism in Sepsis and non Infectious Syatemic Inflammation : From Biology to Critical Care, Editor : Lavaillon JM & Adrie C, Wiley Blackwell : Germany, pp : 57-71.
- [6] Lolis E & Bucala R, 2003, Therapeutic Approaches to Innate Immunity : Severe Sepsis and Septic Shock, Nature Reviews Drug Discovery, Vol.2, pp : 635-45.
- [7] Marks DB, Marks AD, Smith CM, 2000, Biokimia Kedokteran Dasar : Sebuah Pendekatan Klinis, Alih bahasa : Pendit BU, EGC, Jakarta.
- [8] Morse SA, 2004, Cell Structure in Medical Microbiology, 25 th Edition, Editor : Jawetz E, Melnick J, Adelberg E, Mc Graww Hill : USA.
- [9] Munford RS, 2011, Severe Sepsis and Septic Shock in Harrison’s Principles of Internal Medicine 18 th Edition, Editor : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Mc Graww Hill : USA, pp : 1606-11.
- [10] Nelly, 2012, Prokalsitonin Sebagai Marker dalam Menegakkan Diagnosis Sepsis, Tesis, Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.
- [11] Neviere R, Manaker S, Sexton DJ, Wilson KC, 2008, Pathophysiology of Sepsis, diunduh dari www.uptodate.com. Dilihat tanggal 2 Januari 2013.
- [12] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA et all, 2004, Early Lactate Clearance is Associated with Improved Outcome in Severe Sepsis and Septic Shock, Crit Care Med, Vol.32, pp : 1637-42.
- [13] Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM et all, 2010, Early Lactate Clearance is Associated with Biomarkers of Inflammation, Coagulation, Apoptosis, Organ Dysfunction and Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock, Journal of Inflammation, Vol.7, pp : 6-9.
- [14] Oto C, 2004, Gem Premier 3000 : Blood Gas Electrolytes in Arterial and Venous Blood, Clinical Laboratories University California, San Fransisco.
- [15] Partakusuma LG, Utami L, Liana L, Suryaatmadja M, Tahono, Roesli T dkk, 2012, Panduan Penggunaan Point of Care Testing (POCT) di Rumah Sakit, Kelompok Kerja Keseminatan Point of Care Testing (POCT), Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Jakarta.
- [16] Phypers B & Pierce JM, 2006, Lactate Physiology in Helath & Disease, The British Journal of Anesthesia, Vol.6, No., pp : 132-5.
- [17] Roche Diagnostics, 2009, Cobas Integra 400/800 Method Manual Edition V 4,1, Roche Diagnostics : Germany.
- [18] Sacks DB, 2006, Carbohydrates in Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fourth Edition, Editor : Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Elsevier Saunders : USA, pp : 877-8.
- [19] Shimojo N, Naka K, Uenomaya H, Hamamoto K, Yoshioka K, Okuda K, 1993, Electrochemical Assay System with Single Use Electrode Strip for Measuring Lactate in Whole Blood, Clin Chem, Vol.35, No.11, pp : 2312 – 4.
- [20] Sigma-Aldrich, 1990, L-Lactic Dehydrogenase From Bovine Heart, diunduh melalui www.sigma-aldrich.com. Dilihat tgl 20 Maret 2013.
- [21] Standage SW & Wong HR, 2011, Biomarker for Pediatric Sepsis and Septic Shock, Expert Rev Anti Infect Ther, Vol. 9, No.1, pp : 71 – 9.
- [22] Wahl HG, 2009, How Accurately Do We Measure Blood Glucose Level in Intensive Care Unit Patients? Best Practice & Research Cincial Anaesthesiology, Vol. 23, No.4, pp : 387 – 400.
- [23] Werfen Group, 2002, Gem Premier 3000 : The New Standard for Critical Testing, Instrumentation Laboratory, Italy.
- [24] Anggraini D.,Maani H., Rofinda Z D (2018). COAGULATION ACTIVITY AND D-DIMER IN SEPSIS PATIENTS. Indonesian journal of clinical pathology medical laboratory. 24(2).pp 151-154
<http://dx.doi.org/10.24293/ijcpml.v24i2.1315>