



## Perbandingan Preloading Cairan 20 cc/kgBB dan 30 cc/kgBB setelah *One-Hour Bundle* terhadap Nilai Laktat pada Pasien Sepsis di Ruang ICU

Rendi Sidiq<sup>1</sup>, Tasrif Hamdi<sup>2\*</sup>, Luwih Bisono<sup>2</sup>, Yuki Yunanda<sup>3</sup>

1. Program Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara - RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia
2. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara - RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia
3. Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestricar.v43i1.371

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respons tubuh yang tidak teratur terhadap infeksi. Kadar laktat serum sering digunakan sebagai biomarker kegagalan organ, di mana kadar yang lebih tinggi menunjukkan tingkat kerusakan yang lebih parah. Meskipun preloading cairan 20–30 cc/kgBB direkomendasikan dalam resusitasi sepsis pada periode *one-hour bundle*, efektivitas dosis yang berbeda masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan dosis preloading cairan 20 cc/kgBB dan 30 cc/kgBB terhadap kadar laktat pada pasien sepsis di RSUP H. Adam Malik.

**Metode:** Penelitian ini merupakan *randomized clinical trial* dengan metode *double-blind*, melibatkan 36 pasien sepsis yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok 1 (20 cc/kgBB) dan kelompok 2 (30 cc/kgBB).

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam kadar laktat 6 jam setelah loading cairan ( $p > 0,05$ ). Namun, terdapat perbedaan signifikan pada nilai klirens laktat ( $p = 0,002$ ), di mana kelompok 1 ( $32,55 \pm 30,69$  mmol/L) memiliki klirens lebih tinggi dibandingkan kelompok 2 ( $15,62 \pm 50,61$  mmol/L).

**Simpulan:** Preloading cairan 20 cc/kgBB setelah *one-hour bundle* meningkatkan nilai laktat klirens pada pasien sepsis.

**Kata Kunci:** Disfungsi organ; laktat; *one-hour bundle*; sepsis; terapi cairan



## Comparison of 20 cc/kgBW and 30 cc/kgBW Fluid Preloading after the One-Hour Bundle on Lactate Levels in Sepsis Patients in the ICU of RSUP Haji Adam Malik

Rendi Sidiq<sup>1</sup>, Tasrif Hamdi<sup>2\*</sup>, Luwih Bisono<sup>2</sup>, Yuki Yunanda<sup>3</sup>

1. Specialist Program in Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara - H. Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia
2. Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara - H. Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia
3. Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

\*corresponding author

DOI:10.55497/majanestrcicar.v43i1.371

### ABSTRACT

**Background:** Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by an uncontrolled immune response to infection. Serum lactate levels are commonly used as a biomarker of organ failure, where higher levels indicate more severe organ damage. Although fluid preloading of 20–30 cc/kgBW is recommended for sepsis resuscitation during the one-hour bundle period, the effectiveness of different doses remains unclear. This study aims to analyze the differences in lactate levels between 20 cc/kgBW and 30 cc/kgBW fluid preloading in sepsis patients at H. Adam Malik General Hospital.

**Methods:** This study is a randomized clinical trial with a double-blind method, involving 36 sepsis patients divided into two groups: Group 1 (20 cc/kgBW) and Group 2 (30 cc/kgBW).

**Results:** There was no significant difference in lactate levels 6 hours after fluid loading ( $p > 0.05$ ). However, a significant difference was found in lactate clearance ( $p = 0.002$ ), with Group 1 ( $32.55 \pm 30.69$  mmol/L) showing higher clearance than Group 2 ( $15.62 \pm 50.61$  mmol/L).

**Conclusion:** Fluid preloading of 20 cc/kgBW after the one-hour bundle increases lactate clearance in sepsis patients.

**Keywords:** Fluid therapy; lactate; one-hour bundle; organ dysfunction; sepsis

## PENDAHULUAN

Sepsis adalah disfungsi organ yang berbahaya bagi seorang individu (*life threatening*) disebabkan karena disregulasi respons inang terhadap infeksi. Sepsis menyebabkan jutaan kematian di seluruh dunia setiap tahun, dengan insiden yang diperkirakan mencapai 18 juta kasus per tahun. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017 menyebutkan, terdapat 31 dan 24 juta kasus sepsis dan syok sepsis, secara berturut-turut di seluruh dunia (mortalitas mencapai 6 juta kasus). Total beban biaya yang diperlukan untuk menangani kasus terkait sepsis hampir mencapai 24 juta dolar di tahun 2013.<sup>1,2</sup> Data di Indonesia sendiri menyebutkan angka kematian akibat sepsis mencapai 44,5% kasus pada tahun 2009, dan sekitar 10,9% dari kasus sepsis berat memerlukan fasilitas rawat intensif. Suatu laporan dari Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) bahwa jumlah pasien rawat inap dengan diagnosis utama sepsis mencapai 10,3% dari seluruh pasien yang dirawat dengan dokter penanggung jawab (DPJP) utama dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam (*internist*). Diagnosis tersebut juga menjadi penyebab kematian paling tinggi selama 3 tahun berturut-turut (2009-2011), yang meningkat dari 49% (2009) hingga 55% (2011).<sup>3</sup>

Penatalaksanaan sepsis sangat penting karena belum ada terobosan dalam pengembangan obat. Dokter unit perawatan intensif (ICU) dipandu untuk mengobati sepsis terutama dengan infus intravena dan vasopresor dengan memantau tekanan vena sentral. Pada sepsis, hipoksia jaringan terjadi akibat gangguan hemodinamik yang mencakup hipovolemia, penurunan tegangan vasomotor, penurunan kandungan oksigen arteri, depresi miokard, peningkatan kebutuhan metabolik, dan gangguan mikrovaskular. Laktat telah meningkat pada tahap ini ketika mekanisme kompensasi tidak dapat mempertahankan konsumsi oksigen sistemik. Oleh karena itu, kadar laktat plasma berfungsi sebagai penanda untuk menunjukkan perkembangan penyakit atau status pemulihan.<sup>4</sup> Pendekatan utama untuk sepsis dan syok septik meliputi pengenalan dini, pengendalian sumber infeksi, pemberian obat antimikroba yang tepat dan tepat waktu, resusitasi dengan

cairan intravena dan obat vasoaktif. *Surviving sepsis campaign* (SSC) kini berkembang menjadi *one-hour bundle* sehubungan dengan adanya revolusi kebutuhan cairan, resusitasi intravena dan terapi awal. Pasien dengan sepsis memiliki mortalitas dan morbiditas yang signifikan yang dapat membaik dengan normalisasi laktat sebagai indikasi resusitasi yang adekuat. Tingkat laktat darah merupakan parameter penting untuk memandu resusitasi pasien sakit kritis. Peningkatan kadar laktat darah pada pasien rawat inap dengan sepsis atau syok septik dapat menunjukkan hiperfusi jaringan dan penurunan tingkat kelangsungan hidup. Normalisasi laktat dianjurkan sebagai titik akhir untuk resusitasi pada pasien sepsis.<sup>5</sup>

Laktat adalah komponen metabolik yang non-toksik yang dapat dihasilkan oleh semua sel, dan telah sejak dahulu diasumsikan sebagai indikator seberapa berat suatu penyakit sehingga berperan sebagai faktor prognostik. Pengawasan dari penatalaksanaan syok juga dapat digunakan menggunakan laktat untuk menilai keadaan akut dan kritis dari seorang individu. Studi oleh Chertoff *et al.* menunjukkan bahwa pengukuran perubahan laktat sebaiknya diukur setelah 24 jam pertama resusitasi awal agar dapat menunjukkan utilitas prediktif dan prognostik yang lebih baik.<sup>6</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar laktat serum merupakan indikator mortalitas sepsis dan harus diukur dalam waktu 1 jam.<sup>7</sup> Tingkat mortalitas pada pasien hipotensi dan laktat >4 mmol/L sekitar 46,1%, pasien sepsis dengan hipotensi saja 36,7%, dan laktat >4 mmol/L saja 30%.<sup>8</sup>

Berdasarkan studi Zhiqiang *et al.* menyatakan bahwa laktat merupakan prediktor prognostik independen untuk menilai mortalitas pasien sepsis. laktat memiliki kemampuan menilai mortalitas yang lebih tinggi dari skor *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) dan kemampuan menilai mortalitas yang mirip dengan skor SOFA.<sup>9</sup>

Berdasarkan uraian di atas bahwa pemberian preloading cairan memberikan efek bagi penderita sepsis dan syok sepsis. Oleh karena itu peneliti ingin melakukan penelitian untuk melihat perbandingan pemberian preloading cairan terhadap perubahan kadar asam laktat

pada pasien sepsis di ruang ICU RSUP H. Adam Malik Medan.

## METODE PENELITIAN

### **Desain penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *randomized clinical trial* (RCT) dengan metode *double-blind* untuk menilai perubahan nilai laktat setelah pemberian preloading cairan dengan dosis berbeda pada pasien sepsis. Penelitian dilakukan di ruang ICU RSUP H. Adam Malik Medan pada bulan Maret–Mei 2023. Penelitian ini dimulai setelah mendapat izin dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dengan nomor surat No: 242/KEPK/USU/2023-Tanggal 16 Maret 2023.

### **Populasi dan sampel penelitian**

Populasi penelitian adalah pasien yang didiagnosis sepsis di ruang ICU RSUP H. Adam Malik. Sampel penelitian adalah sebagian dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik mendapatkan sampel dengan cara *consecutive sampling*, di mana sampel diambil secara berurutan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sampai besar minimal sampel terpenuhi.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien berusia 18–64 tahun, pasien yang didiagnosis sepsis dengan skor SOFA >2, pasien dan/atau keluarga pasien setuju untuk diikutkan ke dalam penelitian. Sementara kriteria eksklusi adalah pasien yang telah diberikan preloading cairan atau telah diresusitasi sebelum dilakukan pengambilan laktat darah, pasien yang telah menggunakan vasopresor terlebih dahulu, pasien yang mengalami hipovolemi (yang memerlukan cairan lebih dari 20cc/kgBB atau 30cc/kgBB), wanita yang sedang hamil, pasien yang memiliki gangguan komorbid DM dan gangguan elektrolit, dan pasien dengan *surgical sepsis* (pembedahan). Kriteria *drop out* adalah pasien yang mengalami kematian dalam < 6 jam pemantauan.

Dari hasil perhitungan untuk besar sampel minimal dibutuhkan 17 orang untuk masing-masing kelompok. Jadi minimal total subjek penelitian berjumlah 34 subjek penelitian. Kemudian ditambahkan 10% dari total subjek

penelitian untuk pasien *drop-out* sehingga total jumlah subjek penelitian berjumlah 36 subjek penelitian.

### **Prosedur penelitian**

Setelah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, kemudian dilakukan pengambilan sampel penelitian setelah menerima konsul dari ruangan atau IGD di ICU RSUP H. Adam Malik Medan. Seluruh subjek penelitian dilakukan pencatatan identitas (usia dan jenis kelamin), skor penilaian menggunakan tabel nilai laktat setelah resusitasi kristaloid yang dipilih secara acak lalu dibagi menjadi 2 kelompok 20cc/kgBB dan 30cc/kgBB. Setelah dilakukan preloading, apabila nilai *mean arterial pressure* (MAP) <65mmHg maka diberikan norepinefrin 0,05mcg/kgBB lakukan kembali penilaian MAP, jika <65mmHg maka diberikan inotropik. Dosis norepinefrin dan inotropik dapat dinaikkan hingga MAP >65mmHg. Jika dijumpai kelainan metabolik lain pada sampel (gangguan elektrolit, hiperglikemia, hipoalbumin) tatalaksana tetap dilakukan dalam sebelum pengambilan sampel kedua. Lalu dilakukan pencatatan hemodinamik (HR, RR, SpO<sub>2</sub>, suhu, dan tekanan darah), nilai laktat, dan nilai klirens laktat sebelum dan 6 jam sesudah dilakukan resusitasi *one-hour bundle* berdasarkan kelompok. Seluruh data yang diperoleh diolah dan dianalisis secara statistik.

### **Analisis statistik**

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 26. Data klinis dan demografis subjek yang mencakup usia, jenis kelamin, nilai laktat, klirens laktat, HR, RR, SpO<sub>2</sub>, suhu, dan tekanan darah, ditampilkan dalam bentuk tabel berupa nilai rata-rata, standar deviasi, median, dan nilai minimum-maksimum. Dilakukan analisis bivariat untuk melihat perbedaan dosis preloading cairan terhadap nilai laktat dengan uji T tidak berpasangan pada data terdistribusi normal dan uji Mann-Whitney pada data tidak terdistribusi normal.

## HASIL PENELITIAN

### **Karakteristik sampel**

Sampel penelitian diambil di RSUP H. Adam Malik

Medan. Terdapat 45 sampel yang diperoleh dalam penelitian ini, namun hanya 36 sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi serta menjadi subjek penelitian ini.

Pada Tabel 1 diketahui usia kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD sekitar 51,00±12,26 tahun dengan rentang 23–65 tahun dan kelompok 2 memiliki nilai rerata + SD sekitar 50,59±15,25 tahun dengan rentang 18–63 tahun. Distribusi menurut jenis kelamin pada kelompok 1 diketahui populasi laki-laki berjumlah 11 subjek dan perempuan berjumlah 8 subjek sedangkan pada kelompok 2 diketahui laki-laki berjumlah 13 subjek dan perempuan berjumlah 4 subjek, secara berturut-turut. Distribusi tinggi badan kelompok 1 memiliki nilai rerata ± SD sebesar

161,79±9,49 cm dengan rentang 145–175 cm dan kelompok 2 memiliki nilai rerata+SD sebesar 163,88±7,32 cm dengan rentang 149–176 cm. Distribusi berat badan kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD sebesar 66,53±11,16 kg dengan rentang 45–84 kg dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD sebesar 67,65±10,93 kg dengan rentang 47–85 kg.

Dilakukan juga uji Chi-Square pada data kategorik dengan kategorik dan dilakukan uji alternatif Fisher apabila *expected count* <5. Nilai  $p < 0,05$  maka disimpulkan terdapat perbedaan atau hubungan antar kelompok. Berdasarkan hasil analisis yang dilakukan diketahui seluruh data karakteristik tidak dijumpai perbedaan dan hubungan apapun antar kelompok.

**Tabel 1.** Karakteristik sampel

Karakteristik	Kelompok 1 20 cc/kgBB (N = 19)	Kelompok 2 30 cc/kgBB (N = 17)	Nilai p
Usia (tahun)			
Mean±SD	51,00±12,26		0,950
Median (Min-Maks)	53 (23-64)		
Jenis Kelamin			
Laki-laki	11	13	0,302
Perempuan	8	4	
Tinggi Badan (cm)			
Mean±SD	161,79±9,49	163,88±7,32	0,468
Median (Min-Maks)	165(145-175)	164 (149-176)	
Berat Badan (kg)			
Mean±SD	66,53±11,16	67,65±10,93	0,763
Median (Min-Maks)	65(45-84)	68(47-85)	

### **Analisa status hemodinamik**

Status hemodinamik pada penelitian ini merupakan MAP, HR, RR, suhu, dan saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>). Pada Tabel 2 diketahui MAP kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD sebesar 94,37±13,97 dengan rentang 66,67–123,67 dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD sebesar 97,09±11,05 dengan rentang 75,33–118,33. Distribusi HR kelompok 1 memiliki nilai rerata ±SD sebesar 116,79±10,76 kali/menit dengan rentang 83-131 kali/menit dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD sebesar 111,12±18,12 kali/menit dengan rentang 70–135 x/menit.

Distribusi RR kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD sebesar 22,95±3,57 kali/menit dengan rentang 14-28 kali/menit dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD sebesar 22,12±4,15 kali/menit dengan rentang 12-28 x/menit. Distribusi suhu kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD 37,85±0,66°C dengan rentang 36,5–39,1°C dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD 37,74±0,84°C dengan rentang 36–38,9°C. Distribusi SpO<sub>2</sub> kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD 98,37±1,64 % dengan rentang 92–99 % dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD 98,65±0,86 % dengan rentang 96–100 %. Uji t independen pada data yang terdistribusi

normal dan uji Mann-Whitney pada data yang tidak terdistribusi normal. Nilai  $p < 0,05$  maka disimpulkan terdapat perbedaan antar

kelompok. Berdasarkan hasil analisis diketahui seluruh data hemodinamik tidak dijumpai perbedaan apapun antar kelompok.

**Tabel 2.** Status hemodinamik

Hemodinamik	Kelompok 1 20 cc/kgBB (N = 19)	Kelompok 2 30 cc/kgBB (N = 17)	Nilai p
MAP (mmHg)			
Mean±SD	94,37±13,97	97,09±11,05	0,523
Median (Min-Maks)	96 (66,67-123,67)	97,67 (75,33-118,33)	
HR (kali/menit)			
Mean±SD	116,79±10,76	111,12±18,12	0,415
Median (Min-Maks)	119 (83-131)	115 (70-135)	
RR (kali/menit)			
Mean±SD	22,95±3,57	22,12±4,15	0,471
Median (Min-Maks)	24 (14-28)	24 (12-28)	
Suhu (°C)			
Mean±SD	37,85±0,66	37,74±0,84	0,802
Median (Min-Maks)	38,1 (36,5-39,1)	38,1 (36-38,9)	
SpO <sub>2</sub> (%)			
Mean±SD	98,37±1,64	98,65±0,86	0,900
Median (Min-Maks)	99 (92-99)	99 (96-100)	

### **Analisis perbedaan laktat**

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran nilai laktat pre dan post setelah 6 jam pemberian cairan agar dapat menilai perubahan laktat yang ideal. Kemudian kedua data tersebut dilakukan kalkulasi menggunakan rumus untuk memperoleh nilai laktat klirens yang nilai perbedaan antara keduanya merupakan tujuan utama penelitian ini. Pada Tabel 3 diketahui nilai laktat sebelum pemberian cairan kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD 16,56±7,09 mmol/L dengan rentang 2,97–26,10 mmol/L dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD 16±7,38 mmol/L dengan rentang 2,92–25,6 mmol/L. Distribusi nilai laktat 6 jam setelah pemberian cairan kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD 10,58±5,39 mmol/L dengan rentang 1,54–19,8 mmol/L dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD 18,27±11,79 mmol/L dengan rentang 1,43–41,2 mmol/L. Distribusi laktat klirens kelompok 1 memiliki nilai rerata±SD 32,55±30,69 mmol/L dengan rentang 62,63–72,98 mmol/L dan kelompok 2 memiliki nilai rerata±SD 15,62±5,62

mmol/L dengan rentang 12,84–60,82 mmol/L. Berdasarkan hasil analisis data yang dilakukan diketahui hanya data laktat klirens yang memiliki perbedaan signifikan antar kelompok.

### **PEMBAHASAN**

Peningkatan kadar laktat pada pasien syok umum diasosiasikan dengan kondisi hipoperfusi menyeluruh yang sedang terjadi, sehingga sering dianggap sebagai biomarka yang cukup akurat dalam merefleksikan disfungsi seluler pada kelompok pasien tersebut. Salah satu jenis syok sendiri, yaitu sepsis, dapat didefinisikan sebagai kondisi yang dapat mengancam jiwa sebagai akibat dari disfungsi organ yang berhubungan dengan disregulasi respon seorang individu terhadap paparan infeksi. Seorang individu dapat dikategorikan sebagai syok apabila dijumpai kegagalan sirkulasi yang dapat menyebabkan abnormalitas seluler serta metabolik, sehingga dapat berujung dengan kematian. Salah satu parameter utama dalam menilai kegagalan sirkulasi adalah MAP, yang

**Tabel 3.** Perbedaan laktat pada kedua kelompok

Nilai laktat	Kelompok 1 20 cc/kgBB (N = 19)	Kelompok 2 30 cc/kgBB (N = 17)	Nilai p
Laktat pre (mmol/L )			
Mean±SD	16,56±7,09	16±7,38	0,754
Median (Min-Maks)	15,3 (2,97-26,10)	18,6 (2,92-25,6)	
Laktat post (mmol/L )			
Mean±SD	10,58±5,39	18,27±11,79	0,052
Median (Min-Maks)	9,8 (1,54-19,8)	15,2 (1,43-41,2)	
Laktat klirens (mmol/L )			
Mean±SD	32,55±30,69	15,62±5,62	0,002*
Median (Min-Maks)	34,4 (62,63-72,98)	3,92 (12,84-60,82)	

\*signifikan

seharusnya tetap dipertahankan pada nilai >70 mmHg (bersamaan dengan mempertahankan nilai tekanan darah sistolik (TDS) >90 mmHg. Temuan hipotensi persisten setelah resusitasi cairan dan memerlukan vasopresor untuk mempertahankan nilai MAP  $\geq$ 65 mmHg dan adanya data laboratorium yang menunjukkan peningkatan serum laktat >2 mmol/L dapat menjadi dua kriteria utama dari diagnosis syok sepsis (yang telah disimplifikasi agar mudah diidentifikasi pada praktik klinis).<sup>10-12</sup>

Penurunan kadar serum laktat juga berhubungan dengan menurunnya angka mortalitas pada pasien sepsis. Resusitasi cairan, sebagai salah satu pilar utama dari *one-hour bundle* tentu berperan penting dalam normalisasi serum laktat, yang secara tidak langsung akan membantu proses klirens laktat dari serum sehingga terapi cairan yang adekuat kemungkinan besar dapat meningkatkan potensi keselamatan pasien. Di sisi lain, cairan yang berlebihan (*positive fluid balance*) juga dapat membahayakan pasien, sehingga makna adekuat pada konteks resusitasi cairan sangat sensitif dengan kebutuhan pasien. Kuantifikasi dari seberapa banyak cairan yang pasien butuhkan umumnya dilakukan menggunakan kalkulasi volume per berat badan (massa tubuh). Menggunakan rentang 20–30 cc/KgBB, resusitasi cairan pada pasien yang memerlukan aspek suportif resusitasi dapat dianggap sebagai adekuat nantinya pada akhir masa rawatan. Meskipun demikian, hingga saat ini belum ada studi yang secara tepat

mengonfirmasi apakah terdapat perbedaan nyata antara dosis 20 dan 30 cc/KgBB (sebagai dua kelompok berbeda).

Studi ini mengikutsertakan 36 pasien yang dikelompokkan menjadi dua kelompok berbeda (20 dan 30 cc/kgBB; dengan jumlah pasien secara berturut-turut 19 dan 17 individu). Karakteristik pasien pada dasarnya setara secara statistik dengan perbandingan antar kedua kelompok menunjukkan nilai p yang insignifikan ( $p>0,05$ ); walaupun uji normalitas dari variabel usia dan jenis kelamin menunjukkan adanya temuan signifikan ( $p<0,05$ ). Dengan usia rata-rata  $51,00\pm 12,26$  tahun dan  $50,59\pm 15,25$  tahun, analisis terhadap intevensi yang diberikan pada kedua kelompok pada dasarnya dapat dilakukan (*comparable baseline characteristics*). Berdasarkan pemeriksaan fisik yang dilakukan pada setiap individu, dijumpai hasil yang sama pada penilaian MAP, HR, RR, suhu, serta  $SpO_2$ . Rerata MAP pada setiap kelompok adalah  $94,37\pm 13,97$  dan  $97,09\pm 11,05$ , secara berturut-turut; menunjukkan pada dasarnya pasien masih dalam rentang sepsis dan umumnya belum memasuki kondisi syok yang dapat lebih membahayakan keselamatan pasien terkait. Hasil yang sama juga dijumpai pada HR, RR, suhu, serta  $SpO_2$  yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok 1 dan kelompok 2 ( $p>0,05$ ) pada studi ini sehingga analisis dapat dilakukan secara lebih optimal. Pengukuran nilai laktat pre-resusitasi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara

kedua kelompok setelah dianalisis dengan uji Mann-Whitney ( $p > 0,05$ ). Secara berturut-turut, kelompok 1 dan kelompok 2 memiliki nilai rerata laktat serum  $16,56 \pm 7,09$  mmol/L dan  $16 \pm 7,38$  mmol/L; berdasarkan informasi tersebut, kelompok 2 memiliki rerata laktat yang lebih rendah di awal penelitian daripada kelompok 1 meskipun perbedaannya tidak signifikan secara statistik. Meskipun demikian, hasil analisis pada pengukuran nilai laktat pasca resusitasi menunjukkan hasil sebaliknya. Kelompok 1 memiliki kadar laktat yang lebih rendah dibandingkan kelompok 2 ( $10,48 \pm 5,39$  mmol/L vs.  $18,27 \pm 11,79$  mmol/L). Bahkan, kelompok 2 mengalami peningkatan nilai laktat dibandingkan dengan kondisi pre-resusitasi cairan (30 cc/kgBB pada kelompok tersebut). Hal tersebut tergambar pada nilai laktat klirens kedua kelompok yang menunjukkan kelompok 1 memiliki klirens positif ( $32,55 \pm 30,69$  mmol/L) dibandingkan dengan kelompok 2 dengan nilai klirens negatif ( $-15,62 \pm 50,62$  mmol/L). Perbedaan nilai klirens laktat terbukti secara statistik melalui nilai  $p$ -nya yang signifikan ( $p = 0,002$  atau  $p < 0,05$ ). Temuan tersebut mengindikasikan pemberian resusitasi 20 cc/kgBB memiliki efikasi yang lebih baik dalam mereduksi laktat serum pada pasien sepsis dibandingkan dengan dosis cairan 30 cc/kgBB.

Tabel 3 menunjukkan nilai signifikan ( $p < 0,05$ ), maka sangat mungkin nilai median lebih representatif dalam studi ini. Pada nilai laktat preloading dijumpai kadarnya pada kelompok 20 cc/kgBB dan 30 cc/kgBB adalah 15,3 (2,97–26,10) mmol/L dan 18,6 (2,92–25,60) mmol/L, secara berturut-turut. Analisis pada kadar laktat pasca loading menunjukkan penurunan median dari nilai laktatnya ke angka 9,8 (1,54–1,98) mmol/L dan 15,2 (1,43–41,2) mmol/L, meskipun temuan pada nilai mean menunjukkan terdapat peningkatan nilai laktat pada kelompok 30 cc/kgBB. Hasil yang sama juga dijumpai pada nilai median laktat klirens yang secara statistik jauh lebih tinggi pada kelompok 20 cc/kgBB (34,4 (-62,63–72,98) %) daripada kelompok 30 cc/kgBB (-3,92 (-112,84–60,82) %).

Jumlah dosis cairan yang diadministrasikan pada seorang individu yang mengalami individu sepsis pada dasarnya harus tepat sesuai dengan kebutuhan personal. Suatu studi oleh Liu *et*

*al.* yang menguantifikasi hubungan antara volume cairan yang masuk (per kgBB) terhadap angka mortalitas pasien maupun nilai laktat menunjukkan hasil yang cukup berhubungan dengan studi ini. Diketahui terdapat peningkatan persentase mortalitas seiring dengan meningkatnya jumlah cairan yang masuk ke pasien (contoh: mortalitas paling rendah terlihat pada rentang 22,5–30 cc/kgBB (sekitar 5–10%), sedangkan mortalitas tertinggi terlihat pada rentang 45–67,5 cc/kgBB (hampir mencapai 15%)). Perbandingan individual antara kelompok pasien yang menerima dosis cairan  $< 22,5$  cc/kgBB dan  $< 30$  cc/kgBB menunjukkan dosis terakhir yang disebutkan memiliki persentase penurunan laktat lebih baik, dengan persentase peningkatan laktat yang lebih rendah; berkebalikan dengan temuan pada studi ini. Meskipun demikian, studi tersebut juga menyatakan peningkatan persentase laktat selama 12 jam pertama pasca resusitasi berkaitan erat dengan angka mortalitas yang lebih tinggi, masih sesuai dengan teori umum yang dipercaya hingga saat ini.<sup>13</sup> Studi lain juga menyatakan bahwa pasien sepsis dengan serum laktat  $\geq 4$  mmol/L harus diberikan terapi kristaloid cepat. Pengukuran serum laktat berulang juga dianjurkan jika kadar laktat serum awal  $\geq 2$  mmol/L. Meskipun serum laktat bukan merupakan indikator perfusi jaringan, 5 uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa resusitasi yang dinilai dari kadar laktat secara signifikan mengurangi angka kematian dibandingkan dengan tanpa pemantauan laktat sebesar 23%.<sup>7</sup>

Hashim *et al.* pada suatu studi kohort di tahun 2020 menyebutkan nilai derajat korelasi antara volume cairan dengan korelasi laktat relatif lemah secara statistik berdasarkan uji korelasi koefisien Pearson. Dengan demikian, koreksi atau klirens laktat belum tentu berhubungan secara linear dengan jumlah cairan yang diadministrasikan pada pasien tersebut.<sup>5</sup> Temuan tersebut berkorelasi dengan studi ini yang menyatakan kelompok pasien yang mendapatkan cairan dengan dosis 30 cc/kgBB belum tentu memiliki klirens laktat yang lebih baik, bahkan studi ini menunjukkan jumlah cairan pada dosis tersebut dapat cenderung meningkatkan kadar laktat pasien yang terbukti melalui nilai klirens negatif pada akhir studi. Espinosa-Almanza pada studi

retrospektifnya juga telah menyampaikan hal yang cukup menarik untuk didiskusikan lebih lanjut. Studi tersebut menyatakan, salah satu tujuan paling utama dari penatalaksanaan syok sepsis adalah meningkatkan klirens laktat tanpa mencapai status overload atau kelebihan cairan. Salah satu poin utama dari studi tersebut adalah semakin tinggi derajat overload yang terpajan pada seorang individu, maka akan semakin tinggi pula risiko mortalitas yang mungkin terjadi. Sebagai contoh, individu dengan derajat overload cairan mencapai 10% dari kebutuhan cairan berdasarkan berat badan memiliki risiko kematian 3,51 kali lebih tinggi dibandingkan kelompok tepat dosis. Hal yang sama juga dapat diobservasi pada kelompok overload cairan 5–7,5%.<sup>14</sup>

Suatu studi kohort retrospektif yang terfokus pada aspek prognostik 30 hari pasca rawatan oleh Lee *et al.* menunjukkan adanya derajat klirens laktat belum tentu memiliki faktor prediktif yang akurat. Studi tersebut lebih merekomendasikan pengukuran laktat 6 jam pasca resusitasi sebagai variabel yang lebih dapat dipercayai untuk mengukur peluang keselamatan pasien sepsis.<sup>15</sup> Di sisi lain, studi ini tidak menemukan adanya perbedaan yang signifikan antar kedua kelompok pada masa pre-serta pasca resusitasi terhadap nilai laktat yang diukur, meskipun jelas terlihat bahwasannya kelompok pasien yang menerima 20 cc/kgBB memiliki hasil akhir yang lebih baik dibandingkan kelompok pembandingnya. Hambali *et al.* pada studinya di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, menyebutkan kelompok pasien sepsis yang mengalami kematian akan memiliki rerata klirens laktat yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan pasien yang selamat atau survive ( $p < 0,05$ ; klirens laktat  $-11,9 \pm 60,6$  vs.  $14,1 \pm 33,9$ ).<sup>16</sup>

Pada dasarnya, temuan oleh Hambali *et al.*<sup>16</sup> berkebalikan dengan temuan oleh Lee *et al.* yang menyatakan tidak adanya hubungan antara klirens laktat dengan aspek mortalitas pasien. Di sisi lain, studi ini menjabarkan kelompok yang menerima dosis cairan 30 cc/kgBB memiliki klirens laktat negatif; yang tentunya menimbulkan suatu pertanyaan esensial yaitu “Apakah kelompok pasien yang menerima dosis cairan lebih tinggi pada studi ini memiliki

*mortalitas yang lebih tinggi juga?*”. Bahkan, Marik *et al.* pada studinya menyebutkan rekomendasi dosis cairan 30 cc/kgBB untuk pasien sepsis yang terlalu diterapkan ke setiap individu dapat membahayakan pasien, hingga dikategorikan sebagai hoaks. Studi yang sama juga menggarisbawahi pentingnya pendekatan personal untuk menentukan kebutuhan cairan pasien.<sup>17</sup> Suatu studi oleh Semler *et al.* sendiri telah menyimpulkan bahwasanya loading inisial cairan 20 cc/kgBB akan menjadi standar klinis utama di masa mendatang. Hal tersebut juga didukung oleh Zheng *et al.* yang menyatakan kelompok pasien yang menerima cairan  $\geq 30$  cc/kgBB akan memiliki angka mortalitas 28 hari yang lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien sepsis yang menerima cairan  $< 30$  cc/kgBB (Hazard Ratio (HR), 1,32; 95% CI).<sup>18,19</sup>

Untuk mengetahui alasan yang mungkin melatarbelakangi perbedaan tersebut, salah satu hal paling umum untuk diukur adalah *baseline characteristics* dari populasi, dengan hasil tidak adanya perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok ( $p > 0,05$  berdasarkan uji Mann-Whitney, Fischer-Exact, dan *T-test independen*). Perbandingan temuan pada studi ini dan berbagai temuan pada studi yang telah ada sebelumnya telah mencapai beberapa hal penting untuk dikemukakan yaitu pentingnya menghindari terjadinya overload cairan yang mungkin dapat menurunkan klirens laktat serta meningkatkan risiko mortalitas di saat yang bersamaan. Dengan demikian, studi ini mengajukan dosis cairan 20 cc/kgBB memiliki kemampuan yang lebih baik dalam menurunkan kadar laktat 6 jam pasca administrasi cairan, yang didukung dengan lebih tingginya nilai klirens laktat yang terukur. Bagaimanapun, kekurangan utama dari studi ini adalah peneliti belum melakukan *follow-up* terstruktur terhadap aspek survival dari pasien seperti angka mortalitas 28 hari pasca loading, angka *ICU-exit rate*, dll, sehingga peneliti berencana untuk dilakukannya perbaikan terkait *outcome* tambahan tersebut.

## SIMPULAN

Analisis terhadap perbedaan nilai laktat pre dan pasca loading cairan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok uji ( $p > 0,05$ ). Pemberian dosis cairan dengan

volume 20 cc/kgBB lebih direkomendasikan untuk mencapai klirens laktat yang lebih maksimal.

Penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar dari individu dengan sepsis, mempertimbangkan adanya nilai *p* yang *borderline* pada studi ini sehingga peningkatan jumlah sampel sangat mungkin didapatkan hasil yang signifikan. Fokus penentuan dosis cairan di penelitian selanjutnya sebaiknya tidak terbatas kepada dosis 20 atau 30 cc/kgBB, namun juga ditargetkan untuk sesuai dengan kebutuhan personal pasien. Salah satu poin paling penting yang dapat meningkatkan kualitas penelitian selanjutnya adalah mengikutsertakan variabel mortalitas atau kematian pasien sebagai salah satu outcome untuk menguantifikasi seberapa besar pengaruh nilai laktat 6 jam pasca loading cairan dan klirens laktat terhadap *outcome* pasien.

#### KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Anjelin IK, Freddy A, Agung SE, Setijowati N. Penggunaan nicas sebagai pengganti asam laktat untuk mengevaluasi keberhasilan resusitasi sepsis dan syok sepsis. *Maj Kesehat*. 2020;7:173–82. doi: 10.21776/ub.majalahkesehatan.2020.007.03.4.
2. World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis, and clinical management of sepsis. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017.
4. Chen H, Xu J, Wang X, Wang Y, Tong F. Early Lactate-Guided Resuscitation of Elderly Septic Patients. *J Intensive Care Med*. 2022 May;37(5):686-92. doi: 10.1177/08850666211023347.
5. Hashim YM, Lin TL, Wang A, Dhillon NK, Veatch JM, Barmparaset G, et al. Quantifying the volume of fluid resuscitation required to normalize lactate in septic patients (Cohort Study). *Int J Surg Open*. 2020; 27: 162–65. doi: 10.1016/j.ijso.2020.11.013
6. Chertoff J, Chisum M, Garcia B, Lascano J. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J Intensive Care*. 2015 Oct 6;3:39. doi: 10.1186/s40560-015-0105-4.
7. Charoentanyarak S, Sawunyavisuth B, Deepai S, Sawanyawisuth K. A point-of-care serum lactate level and mortality in adult sepsis patients: a community hospital setting. *J Prim Care Community Health*. 2021 Jan-Dec;12:21501327211000233. doi: 10.1177/21501327211000233.
8. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al.; Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):367-74. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cb0cdc.
9. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019 Apr 30;27(1):51. doi: 10.1186/s13049-019-0609-3.
10. Bakker J. Lactate is THE target for early resuscitation in sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Apr-Jun;29(2):124-7. doi: 10.5935/0103-507X.20170021.
11. Lee SM, An WS. New clinical criteria for septic shock: serum lactate level as new emerging vital sign. *J Thorac Dis*. 2016 Jul;8(7):1388-90. doi: 10.21037/jtd.2016.05.55.
12. Ko BS, Choi SH, Shin TG, Kim K, Jo YH, Ryoo SM, et al. Impact of 1-Hour Bundle Achievement in Septic Shock. *J Clin Med*. 2021 Feb 2;10(3):527. doi: 10.3390/jcm10030527.
13. Liu V, Morehouse JW, Soule J, Whippy A, Escobar GJ. Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Oct;10(5):466-73. doi: 10.1513/AnnalsATS.201304-099OC.
14. Espinosa-Almanza CJ, Sanabria-Rodríguez O, Riaño-Forero I, Toro-Trujillo E. Fluid overload in patients with septic shock and

- lactate clearance as a therapeutic goal: a retrospective cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020 Mar;32(1):99-107. doi: 10.5935/0103-507x.20200015.
15. Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Kim JY, et al. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 19;100(7):e24835. doi: 10.1097/MD.00000000000024835.
  16. Hambali W, Chen LK, Widodo D, Dewiasty E, Pohan HT. The role of lactate clear the role of lactate clearance in sepsis in severe septic patients survival. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2016;3(1):38-46. doi: 10.7454/jpdi.v3i1.114.
  17. Marik PE, Byrne L, van Haren F. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax. *J Thorac Dis*. 2020 Feb;12(Suppl 1):S37-S47. doi: 10.21037/jtd.2019.12.84.
  18. Semler MW, Rice TW. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. *Clin Chest Med*. 2016 Jun;37(2):241-50. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.007.
  19. Zheng R, Jin X, Liao W, Lin L. Association between the volume of fluid resuscitation and mortality modified by disease severity in patients with sepsis in ICU: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2023 Apr 11;13(4):e066056. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066056.