

Gambaran nilai laktat, ScvO₂, dan PvaCO₂ GAP pada pasien sepsis di Rumah Sakit Umum Haji Adam Malik Medan

Overview of lactate, ScvO₂, and PvaCO₂ GAP values in sepsis patients at Haji Adam Malik General Hospital Medan

SAGO: Gizi dan Kesehatan
2024, Vol. 5(3b) 1008-1014
© The Author(s) 2024



DOI: <http://dx.doi.org/10.30867/gikes.v5i3b.1946>
<https://ejournal.poltekkesaceh.ac.id/index.php/gikes>



Poltekkes Kemenkes Aceh

Muhammad Arif Siregar^{1*}, Achsanuddin Hanafie², Rr Sinta Irina³

Abstract

Background: We need a prognostic predictive value in sepsis and septic shock patients to determine the aggressiveness of the therapy we will choose. We use various methods to predict patient mortality. To assess tissue perfusion disorders, we need markers. Lactate, SvO₂, and PvaCO₂ gaps are commonly used as early biomarkers to assess tissue perfusion and cellular oxygenation.

Objectives: To describe the value of lactate, ScvO₂, and PvaCO₂ gap in septic patients.

Methods: This study is an analytical descriptive study that examines the lactate value, ScvO₂, and PvaCO₂ gap in 40 patients diagnosed with sepsis. We conducted the study in the emergency room (IGD) of the Haji Adam Malik Hospital in Medan. We began by gathering information from research samples that satisfied the inclusion and exclusion criteria, providing explanations to the families of patients involved in the study, obtaining blood samples, and conducting data analysis. We used ultrasonography to collect blood from the central vein. The SPSS application carried out data analysis using univariate tests.

Results: In this study, the lactate values were found in the normal range with an average of 1.45 ± 1.81 , the ScvO₂ value increased by an average of 91.29 ± 7.91 , and the PvaCO₂ gap value increased by an average of 11.52 ± 8.28 .

Conclusion: In this study, lactate values were above normal, with AGDA parameters indicating metabolic acidosis expression. ScvO₂ PvaCO₂ gap value that increased.

Keywords :

Lactate, PvaCO₂ gap, ScvO₂, Sepsis

Abstrak

Latar Belakang: Suatu nilai prediksi prognostik pada pasien sepsis dan syok septik sangat dibutuhkan untuk menentukan agresivitas terapi yang akan kita pilih. Berbagai cara digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien. Berdasarkan atas hal tersebut maka diperlukan penanda untuk menilai gangguan perfusi jaringan. Laktat dan, SvO₂, dan PvaCO₂ gap umumnya digunakan sebagai biomarker awal untuk menilai perfusi jaringan dan oksigenasi seluler.

Tujuan: Untuk mengetahui gambaran nilai laktat, ScvO₂, dan PvaCO₂ gap pada pasien sepsis.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik terhadap 40 pasien yang menilai gambaran nilai laktat, ScvO₂, dan PvaCO₂ gap pada pasien sepsis. Penelitian dilakukan di ruang Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan. Dimulai dengan melakukan pendataan sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, memberikan penjelasan kepada keluarga pasien yang menjadi subjek penelitian, mengambil sampel darah, hingga menganalisis data. Pengambilan darah dilakukan di vena central dengan menggunakan ultrasonografi. Analisis data dilakukan dengan uji univariat dengan menggunakan aplikasi SPSS.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan nilai laktat dalam rentang normal dengan rata-rata 1.45 ± 1.81 ; nilai ScvO₂ yang meningkat dengan rata-rata 91.29 ± 7.91 ; dan nilai PvaCO₂ gap yang meningkat dengan rata-rata 11.52 ± 8.28 .

Kesimpulan: Pada penelitian ini didapatkan Nilai laktat memiliki nilai diatas normal dengan parameter AGDA yang menunjukkan interpretasi asidosis metabolik. Nilai ScvO₂ PvaCO₂ gap yang meningkat.

Kata Kunci :

Laktat, PvaCO₂ gap, ScvO₂, Sepsis

¹ Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia. E-mail: yogiqwert2023@gmail.com

² Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara / Adam Malik General Hospital Medan. E-mail: prof.hanafie52@gmail.com

³ Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara / Adam Malik General Hospital Medan. E-mail: sinta.irina@usu.ac.id

Penulis Korespondensi:

Muhammad Arif Siregar: Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia. E-mail : yogiqwert2023@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis menjadi penyebab kematian tertinggi di beberapa negara, termasuk Indonesia yang terjadi akibat disregulasi respon imun terhadap infeksi. Secara global, ada diperkirakan 31,5-49 juta kasus sepsis per tahunnya (Bou Chebl et al., 2020; Evans et al., 2021; Septimus, 2020). Sepsis merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia, termasuk di Indonesia. Meskipun telah terjadi kemajuan dalam definisi dan manajemen sepsis selama beberapa dekade terakhir, angka mortalitas akibat sepsis masih tinggi.

Terdapat update yang signifikan dalam definisi dan manajemen sepsis selama tiga dekade terakhir. Update ini melibatkan identifikasi dini dari risiko yang dimiliki pasien dan pengobatan segera dengan antibiotik, optimalisasi hemodinamik, dan perawatan suportif yang tepat. Update ini mempunyai kontribusi secara signifikan terhadap hasil yang lebih baik secara keseluruhan dengan sepsis (Pant et al., 2021). Investigasi terhadap biomarker yang relevan secara klinis dari sepsis sedang berlangsung dan belum memberikan hasil yang efektif (Woyka et al., 2021).

Suatu nilai prediksi prognostik pada pasien sepsis dan syok septik sangat dibutuhkan untuk menentukan agresivitas terapi yang akan kita pilih (Gyawali et al., 2019). Berbagai cara digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien yang dirawat di ruang intensif. Berdasarkan atas hal tersebut maka diperlukan penanda untuk menilai gangguan perfusi jaringan (Kurniawan et al., 2017). Pilar utama manajemen sepsis adalah source control, terapi antimikroba, dan resusitasi sirkulasi. Identifikasi sepsis secara dini merupakan elemen yang memberikan dampak paling penting dalam kelangsungan hidup. Biomarker dalam manajemen pasien sepsis juga dapat menggambarkan prognosis dan respons terhadap terapi yang diberikan (Valeanu et al., 2021).

Penilaian gangguan perfusi jaringan secara objektif melalui biomarker seperti laktat, ScvO₂, dan PvaCO₂ GAP menjadi langkah penting untuk mendukung identifikasi dini, memprediksi prognosis, serta mengevaluasi respons terhadap terapi yang diberikan. Dengan demikian, penelitian ini dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan strategi manajemen yang lebih efektif pada pasien sepsis.

Kebaruan dari penelitian ini terletak pada penggunaan kombinasi nilai laktat, ScvO₂, dan PvaCO₂ GAP sebagai biomarker untuk mengevaluasi gangguan perfusi jaringan pada pasien sepsis. Meskipun banyak penelitian telah mengeksplorasi berbagai biomarker, kajian terhadap kombinasi ketiga parameter ini masih terbatas. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data yang relevan secara klinis untuk meningkatkan prediksi prognosis, menentukan agresivitas terapi, dan memperbaiki kualitas manajemen pasien sepsis di fasilitas kesehatan, khususnya di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis gambaran nilai laktat, ScvO₂, dan PvaCO₂ GAP pada pasien sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik di Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan, dari Januari hingga Desember 2024. Penelitian bertujuan untuk menilai gambaran nilai laktat, ScvO₂, dan PvaCO₂ gap pada pasien sepsis. Dengan jumlah sampel akhir yang diperoleh, yaitu 40 pasien. Sampel penelitian adalah pasien sepsis di IGD RSUP Haji Adam Malik Medan. Kriteria Inklusi: 1. Pasien berusia 18 tahun ke atas. 2. Pasien sepsis sebelum dilakukan tindakan one-hour sepsis bundle. Kriteria Eksklusi: 1. Pasien dengan SpO₂ < 90 %. 2. Keluarga pasien menolak untuk diikuti dalam penelitian. Kriteria Drop Out: Pasien dalam keadaan henti jantung saat dilakukan pemeriksaan.

Penjelasan kepada keluarga pasien yang menjadi subjek penelitian mengenai tujuan, cara dan manfaat pemeriksaan ini dan selanjutnya pada keluarga pasien yang akan diminta terlebih dahulu menandatangani informed consent. Pencatatan data dasar dilakukan oleh peneliti, seperti nama, jenis kelamin. Melakukan pemeriksaan vital tanda-tanda vital, berupa tekanan darah, laju napas, GCS, dan SpO₂. Pengambilan darah dengan cara membersihkan daerah pengambilan darah dengan povidon iodine, setelah beberapa saat dengan alkohol dan kemudian dikeringkan dengan kassa. Melalui panduan ultrasonografi dilakukan pengambilan sampel darah dengan menggunakan

sprit 3 ml, pada arteri radialis untuk pemeriksaan AGDA dan pemasangan CVC dengan ujung tip pada daerah distal vena kava superior hingga sedikit masuk atrium kanan untuk pemeriksaan AGDV, dimasukkan ke 2 buah vaccum tube yang mengandung lithium heparin disertai pemeriksaan laktat, kemudian disimpan dalam kotak berisi es, dan segera diperiksakan ke laboratorium PK. Setiap dilakukan pengambilan darah, kemudian dilakukan kompresi pada tempat pengambilan kurang lebih selama 5-10 menit hingga tidak tampak adanya perdarahan aktif atau pembengkakan akibat darah tertumpuk di bawah kulit.

Setelah data yang diperlukan telah terkumpul, kemudian data tersebut diperiksa kembali tentang kelengkapannya sebelum ditabulasi dan diolah. Lalu data tersebut diberikan pengkodean untuk memudahkan dalam mentabulasi. Data ditabulasi ke dalam master tabel dengan menggunakan software SPSS. Analisis data dilakukan dengan uji Univariat untuk melihat gambaran hasil pemeriksaan Nilai Laktat, ScvO₂, dan PvaCO₂ GAP.

Keluarga pasien diberikan penjelasan mengenai tujuan, manfaat, resiko dan hal yang terkait dengan penelitian. Keluarga pasien kemudian diminta untuk mengisi formulir kesediaan menjadi subjek penelitian. Tindakan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah tindakan yang sudah lazim dikerjakan terhadap pasien untuk proses diagnostik dan manajemen perawatan dengan risiko minimal. Saat dilakukan pemeriksaan akan dipersiapkan obat kegawatdaruratan yang disediakan jika terjadi hal-hal yang tidak diinginkan. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Sumatera Utara.

Hasil

Penelitian ini menggunakan sampel yaitu pasien sepsis yang berusia diatas 18 tahun. Sampel umumnya berjenis kelamin laki-laki sebanyak 23 pasien (57.5%) dan perempuan sebanyak 17 pasien (42.5 %).

Hasil penelitian (Tabel 1) terlihat bahwa rata-rata usia sampel adalah adalah 50.65 ± 16.47 tahun, dengan nilai GCS delirium 9.4 ± 2.97. TDS, SpO₂, laktat, pH asidosis, PCO₂, AGDA, TCO₂, BE, ScvO₂, dan PvaCO₂ menjadi

interpretasi asidosis. Parameter AGDA menyatakan interpretasi terbaik.

Tabel 1. Data pemeriksaan laboratorium

	Mean	Deviasi
Umur (tahun)	50.65	16.47
BB (kg)	58.62	5.65
GCS	9.4	2.97
Sistol (mmHg)	115.07	22.42
Diastol (mmHg)	73.9	13.41
RR (kali/menit)	23.8	2.3
SpO ₂ (%)	98.15	1.6
Laktat (ng)	1.45	1.81
AGD Arteri		
pH	7.3	0.15
PCO ₂	36.85	14.73
PO ₂	164.22	31.75
HCO ₃	18.79	7.2
TCO ₂	20.68	7.9
BE	-6.87	8.67
SaO ₂	99.1	0.95
AGD Vena		
pH	7.3	0.12
PCO ₂	48.37	17.18
PO ₂	147.55	43.78
HCO ₃	19.06	7.61
TCO ₂	24.52	8.26
BE	-5.78	10.93
ScvO ₂	91.29	7.91
PvaCO ₂ Gap	11.52	8.28

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan distribusi jenis kelamin lebih banyak pasien berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini dijelaskan pada penelitian sebelumnya dimana disebutkan bahwa sepsis didapatkan lebih tinggi pada pasien laki-laki daripada perempuan, namun tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara pasien laki-laki dan perempuan (Woyka et al., 2021).

Pada penelitian ini didapatkan gambaran nilai dalam rentang normal pada pasien sepsis. Hipoperfusi jaringan tidak menyebabkan peningkatan laktat sampai penurunan delivery oksigen ke jaringan mencapai titik kritis, dimana tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen jaringan yang menyebabkan hipoksia seluler dan kadar laktat meningkat. Konsumsi laktat oleh otak dan jantung meningkat selama stres, dan laktat dilepaskan oleh paru-paru selama sepsis, yang

mendukung bahwa delivery oksigen bukan satu-satunya faktor, dan mungkin bukan faktor utama, yang mempengaruhi kadar laktat serum. Peningkatan laktat pada penyakit kritis kemungkinan disebabkan oleh kombinasi faktor-faktor, dan tingkat serta waktunya dapat bervariasi secara signifikan dari pasien ke pasien (Bisarya et al., 2019; Sitthikool et al., 2021).

Sepsis dapat terjadi sebagai komplikasi dari infeksi yang didapat di masyarakat, yang dilaporkan mewakili hingga 70% dari semua kasus sepsis menurut Reinhart dan rekan-rekannya (Chancharoenthana et al., 2017; Semeraro et al., 2010). Sepsis juga dapat berkembang dari infeksi terkait perawatan kesehatan (HAIs) yang sebagian besar dapat dicegah dengan tindakan pencegahan dan pengendalian infeksi (IPC) yang tepat (Cao et al., 2019; Spapen et al., 2017).

Menurut laporan global tahun 2011 dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), prevalensi HAIs bervariasi antara 5.7 dan 19.1% di seluruh rumah sakit (Hotchkiss & Karl, 2003; Sudhir et al., 2011). Data yang lebih baru menunjukkan bahwa di Eropa dan Amerika Serikat prevalensi HAIs di seluruh rumah sakit adalah 6.5% dan 3.2%. Sebuah penelitian prospektif multisenter di ICU di Brasil menunjukkan bahwa 60% kasus sepsis berasal dari HAIs, yang menunjukkan bahwa HAIs relatif memainkan peran yang lebih penting dalam beban epidemiologi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Barichello et al., 2022; Bone, 1997; Guirgis et al., 2014; Gyawali et al., 2019).

Laktat yang timbul dari delivery oksigen yang tidak adekuat secara global jika ScvO₂ < 60%. Ketika ScvO₂ ≥ 60%, laktat mungkin tidak secara khusus menggambarkan delivery oksigen ke seluruh tubuh yang tidak memadai. Peningkatan laktat ketika ScvO₂ ≥ 60% mungkin sangat dipengaruhi oleh proses lain, seperti glikolisis yang dipicu oleh sepsis atau stimulasi beta-adrenergik, penurunan masuknya piruvat ke dalam siklus Krebs, peningkatan konversi piruvat menjadi laktat dalam keadaan yang mengurangi clearance laktat (Sitthikool et al., 2021). Meskipun sumber fisiologis produksi laktat selama perkembangan sepsis masih kontroversial, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa peningkatan kadar laktat dan klirens laktat berhubungan dengan mortalitas pada pasien sepsis (Hamonangan Nasution & Styu Yulianda, 2020; Kurniawan et al., 2017; Ospina-Tascón et al., 2015) Namun, sejak dirilisnya Definisi

Konsensus Internasional Ketiga untuk Sepsis dan Syok Septik (Sepsis-3) yang terbaru, hanya ada beberapa penelitian yang menyelidiki performa prognostik kadar laktat dan klirens laktat pada pasien sepsis dan syok septik yang didiagnosis menurut definisi Sepsis-3 (Singer et al., 2016)

Pada penelitian ini didapatkan gambaran nilai ScvO₂ yang meningkat pada pasien sepsis. Pada sepsis terjadi hipoperfusi jaringan dimulai dari interaksi kompleks antara penyebab infeksi dengan sistem imun, respons inflamasi dan koagulasi, sehingga menimbulkan manifestasi berupa disfungsi endotel pembuluh darah yang mengakibatkan vasodilatasi dan kebocoran kapiler. Terjadinya vasodilatasi dan kebocoran kapiler akan menyebabkan aliran darah ke jaringan berkurang. Hal lain yang dapat terjadi adalah disfungsi mikrovaskular, sehingga terjadi gangguan ambilan oksigen di jaringan. ScvO₂ menggambarkan keseimbangan antara delivery oksigen dan konsumsi oksigen (Pierrakos et al., 2021).

Nilai ScvO₂ tinggi (> 80%) berarti pengiriman oksigen yang sangat tinggi melebihi dari kebutuhan jaringan dan atau penurunan konsumsi oksigen seluler (disfungsi mitokondria) dan atau lebih jarang adanya shunting arterio-venous. Nilai ScvO₂ yang tinggi dapat menggambarkan gangguan mikrosirkulasi. ScvO₂ tinggi umumnya menunjukkan delivery oksigen yang memadai, tetapi yang terpenting, hal ini tidak selalu terjadi. Misalnya, ScvO₂ mungkin tinggi ketika ekstraksi oksigen jaringan terganggu secara patologis karena disfungsi seluler yang melibatkan mitokondria, kofaktor, antioksidan, atau stabilizer membran. Sel yang rusak bisa diperbaiki kembali dengan terapi suportif, seperti pemberian nutrisi, suplemen vitamin dan asam amino, serta olahraga yang teratur (Wittayachamnankul et al., 2020).

Penelitian ini menemukan satu pasien memiliki ScvO₂ rendah. ScvO₂ rendah menandakan delivery oksigen yang tidak adekuat. ScvO₂ rendah menjadi penanda untuk gangguan makrosirkulasi (delivery oksigen ke seluruh tubuh tidak adekuat). ScvO₂ rendah sering dikaitkan dengan kondisi patologis termasuk disfungsi jantung, disfungsi paru, dehidrasi yang berat, dan kebutuhan oksigen jaringan yang tinggi. ScvO₂ menurun sebagai kompensasi ketika suplai oksigen menurun akibat curah jantung yang rendah, hemoglobin, atau saturasi oksigen arteri, atau ketika

kebutuhan oksigen meningkat karena demam, menggigil, agitasi, atau keadaan hiperkatabolik (Wittayachamnankul et al., 2020).

Pasien dengan ScvO₂ rendah dan curah jantung tinggi mungkin mengalami anemia (memerlukan transfusi) atau hipoksemia (memerlukan ventilasi mekanis). Pasien dengan ScvO₂ dan curah jantung rendah mungkin mengalami syok kardiogenik yang memerlukan inotropik (Gyawali et al., 2019).

Pada penelitian ini didapatkan nilai PvaCO₂ gap yang meningkat pada pasien sepsis. Pada pasien sakit sepsis, PvaCO₂ gap berhubungan hipoperfusi jaringan. Peningkatan PvaCO₂ gap mencerminkan gangguan mikrosirkulasi. PvaCO₂ gap yang meningkat telah dilaporkan didapati pada pasien dengan sepsis. Pada pasien sepsis, terdapat bukti bahwa PvaCO₂ gap > 6 mmHg. PvaCO₂ gap dapat meningkat tanpa disertai hipoperfusi jaringan dalam kondisi aerobik maupun anaerobik oleh karena efek Haldane (Rivers et al., 2015). Keterbatasan dari penelitian ini adalah skrining pasien sepsis dilakukan dengan kriteria qSOFA. qSOFA mungkin lebih spesifik tetapi kurang sensitif dibandingkan kriteria skrining pasien sepsis lainnya, seperti SIRS, SOFA, MEWS, maupun NEWS.

Kesimpulan

Pada penelitian ini didapatkan Nilai laktat memiliki nilai di atas normal dengan parameter AGDA yang menunjukkan interpretasi asidosis metabolik. Nilai ScvO₂ PvaCO₂ gap yang meningkat.

Saran, penelitian ini menyarankan untuk menjadikan AGDA sebagai parameter utama untuk menilai kondisi pasien sepsis.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak ada potensi konflik kepentingan baik dari penulis maupun instansi sehubungan dengan penelitian, kepengarangan, dan/atau publikasi pada artikel ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Rumah Sakit Haji Adam Malik dan Seluruh pihak yang turut membantu penelitian ini.

Daftar Rujukan

- Barichello, T., Generoso, J. S., Singer, M., & Dal-Pizzol, F. (2022). Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Critical Care*, *26*(1), 1–31. <https://doi.org/10.1186/S13054-021-03862-5/FIGURES/1>
- Bisarya, R., Shaath, D., Pirzad, A., Satterwhite, L., He, J., & Simpson, S. Q. (2019). Serum lactate poorly predicts central venous oxygen saturation in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Journal of Intensive Care*, *7*(1). <https://doi.org/10.1186/S40560-019-0401-5>
- Bone, R. C. (1997). Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *CHEST Journal*, *112*(1), 235. <https://doi.org/10.1378/chest.112.1.235>
- Bou Chebl, R., Jamali, S., Sabra, M., Safa, R., Barbari, I., Shami, A., Makki, M., Tamim, H., & Abou Dagher, G. (2020). Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of In-Hospital Mortality in Septic Patients Presenting to the Emergency Department. *Frontiers in Medicine*, *7*. <https://doi.org/10.3389/FMED.2020.550182>
- Cao, C., Yu, M., & Chai, Y. (2019). Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. *Cell Death & Disease*, *10*(10). <https://doi.org/10.1038/S41419-019-2015-1>
- Chancharoenthana, W., Leelahavanichkul, A., & Eiam-Ong, S. (2017). Sepsis-associated Acute Kidney Injury. In *Sepsis*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69612>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., MacHado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, *49*(11), E1063–E1143.

- <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005337>
- Guirgis, F. W., Khadpe, J. D., Kuntz, G. M., Wears, R. L., Kalynych, C. J., & Jones, A. E. (2014). Persistent organ dysfunction after severe sepsis: A systematic review. *Journal of Critical Care, 29*(3), 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.10.020>
- Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhmoon, A. S. (2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine, 7*. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
- Hamonangan Nasution, A., & Stya Yulianda, R. (2020). The Effect of Thiamine Administration on Interleukin-6 (Il-6) Enzym, Lactate and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in Patients with Sepsis. *Ashdin Publishing Journal of Drug and Alcohol Research, 9*. <https://doi.org/10.4303/jdar/236093>
- Hotchkiss, R. S., & Karl, I. E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England Journal of Medicine, 348*(2), 138–150. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021333>
- Kurniawan, M. B., Pradian, E., & Nawawi, A. M. (2017). Lactate Clearance sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Sepsis Berat dan Syok Septik di Intesive Care Unit Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Jurnal Anestesi Perioperatif, 5*(1), 45–50. <https://doi.org/10.15851/JAP.V5N1.1003>
- Ospina-Tascón, G. A., Umaña, M., Bermúdez, W., Bautista-Rincón, D. F., Hernandez, G., Bruhn, A., Granados, M., Salazar, B., Arango-Dávila, C., & De Backer, D. (2015). Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Medicine, 41*(5), 796–805. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3720-6>
- Pant, A., Mackraj, I., & Govender, T. (2021). Advances in sepsis diagnosis and management: a paradigm shift towards nanotechnology. *Journal of Biomedical Science 2021 28:1, 28*(1), 1–30. <https://doi.org/10.1186/S12929-020-00702-6>
- Pierrakos, C., de Bels, D., Nguyen, T., Velissaris, D., Attou, R., Devriendt, J., Honore, P. M., Taccone, F. S., & de Backer, D. (2021). Changes in central venous-to-arterial carbon dioxide tension induced by fluid bolus in critically ill patients. *PLOS ONE, 16*(9), e0257314. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0257314>
- Rivers, E. P., Yataco, A. C., Jaehne, A. K., Gill, J., & Disselkamp, M. (2015). Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications. *Current Opinion in Critical Care, 21*(5), 381–387. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000241>
- Semeraro, N., Ammollo, C., Semeraro, F., & Colucci, M. (2010). Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis, 2*(3), 20–24.
- Septimus, E. J. (2020). Sepsis Perspective 2020. *The Journal of Infectious Diseases, 222*(Suppl 2), S71–S73. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAA220>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA, 315*(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sitthikool, K., Boyd, J. H., Russell, J. A., & Walley, K. R. (2021). Value of combined lactate and central venous oxygen saturation measurement in patients with sepsis: a retrospective cohort study. *Annals of Critical Care, 2021*(4), 59–68. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-59-68>

- Spapen, H., Jacobs, R., & Honoré, P. (2017). Sepsis-induced multi-organ dysfunction syndrome—a mechanistic approach. *J Emerg Crit Care Med*, *1*(10), 27.
- Sudhir, U., Venkatachalaiah, R. K., Kumar, T. A., Rao, M. Y., & Kempegowda, P. (2011). Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, *15*(1), 1–5. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.78214>
- Valeanu, L., Bubenek-turconi, S. I., Ginhina, C., & Balan, C. (2021). Hemodynamic Monitoring in Sepsis-A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(9). <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11091559>
- Wittayachamnankul, B., Apaijai, N., Sutham, K., Chenthanakij, B., Liwsrisakun, C., Jaiwongkam, T., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2020). High central venous oxygen saturation is associated with mitochondrial dysfunction in septic shock: A prospective observational study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *24*(11), 6485–6494. <https://doi.org/10.1111/JCMM.15299>
- Woyka, S., Purwoko, & Ardana. (2021). Korelasi Kadar ScVO2 dengan Skor Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) pada Pasien Sepsis di Intensive Care Unit (ICU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta. *Majalah Anestesia & Critical Care*, *39*(3), 152–158. <https://doi.org/10.55497/MAJANESTCRICAR.V39I3.230>