

**HUBUNGAN LAJU ENDAP DARAH (LED) DENGAN DERAJAT  
KEPARAHAN SEPSIS DI RSUD Dr.H. ABDUL MOELOEK PROVINSI  
LAMPUNG**

**(SKRIPSI)**

**Oleh :**

**Hidayatil Ardillah S.A  
1718011066**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2022**

## ABSTRAK

### HUBUNGAN LAJU ENDAP DARAH (LED) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN SEPSIS DI RSUD Dr.H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

OLEH

HIDAYATIL ARDILLAH SAPUTRI AMSIA

**Latar Belakang:** Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi. Sepsis dan syok septik adalah masalah kesehatan utama, mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia setiap tahun, dan membunuh sebanyak satu dari empat (dan seringkali lebih). Untuk mendiagnosis dini dapat dilakukan tes biomarker yang salah satunya laju endap darah (LED).

**Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan Laju Endap Darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

**Metode:** Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain penelitian potong lintang. Data diambil dari catatan rekam medis pasien sepsis ( $\geq 18$  tahun) di RSUD Abdoel Moeloek Provinsi Lampung. Analisis data dilakukan menggunakan uji *mann-whitney*

**Hasil:** Penelitian dilakukan terhadap 96 sampel yang telah memenuhi kriteria. Ditemukan sebanyak 54,1% laki-laki dan 45,9% perempuan dengan rentang usia paling banyak terkena 56-65 tahun (21,9%) dengan LED Perempuan lebih banyak  $\leq 20$  mm/jam (20,5%) dan laki-laki lebih banyak  $\geq 15$  mm/jam (55,8%). Hasil uji *Man-whitney* perempuan 0,205 dan untuk laki-laki 0,073 ( $p = <0,05$ ).

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara Laju Endap Darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

**Kata Kunci :** sepsis, syok sepsis, laju endap darah (LED)

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE (ESR) AND THE SEPSIS SEVERITY DEGREE IN ABDUL MOELOEK HOSPITAL OF LAMPUNG PROVINCE

BY

HIDAYATIL ARDILLAH SAPUTRI AMSIA

**Background:** Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by an irregular host response to infection. Sepsis and septic shock are major health problems, affecting millions of people worldwide each year, and killing as many as one in four (and often more). For early diagnosis, biomarker tests can be performed, one of which is the erythrocyte sedimentation rate (ESR).

**Objective:** To determine the relationship between the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the severity of sepsis at Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province

**Methods:** This research is an observational analytic study with a cross-sectional design. Data were taken from medical records of patients with sepsis ( $\geq 18$  years) at Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province. Data analysis was carried out using the Mann-Whitney test

**Results:** The study was conducted on 96 samples that met the criteria. It was found that 54.1% of men and 45.9% of women were most affected by the age range 56-65 years (21.9%) with ESR Female  $\leq 20$  mm/hour (20.5%) and male  $\geq 15$  mm/hour (55.8%). The results of the Mann-Whitney test for women were 0.205 and for men 0.073 ( $p = < 0.05$ ).

**Conclusion:** There is no relationship between the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the severity of sepsis in Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province.

**Keywords:** sepsis, septic shock, erythrocyte sedimentation rate (ESR).

**HUBUNGAN LAJU ENDAP DARAH (LED) DENGAN DERAJAT  
KEPARAHAN SEPSIS DI RSUD DR. H. ABDOEL MOELOEK PROVINSI  
LAMPUNG**

**Oleh**

**HIDAYATIL ARDILLAH SAPUTRI AMSIA**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2022**



Judul Skripsi : **HUBUNGAN LAJU ENDAP DARAH (LED)  
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN SEPSIS  
DI RSUD DR. H. ABDOEL MOELOEK  
PROVINSI LAMPUNG**

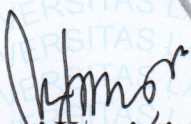
Nama Mahasiswa : **Hidayatil Ardillah Saputri Amsia**

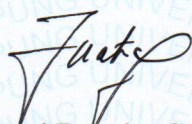
Nomor Pokok Mahasiswa : 1718011066

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

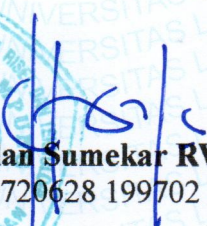


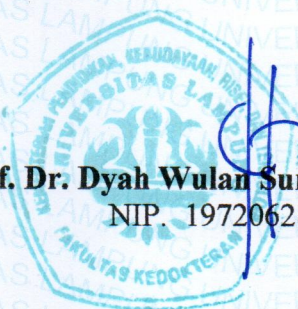
  
**dr. Intanki Kurniati, S.Ked, Sp. PK**  
NIP. 198012222208122002

  
**dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp. OG**  
NIP. 198004152014042001

**MENGETAHUI**

**Dekan Fakultas Kedokteran**

  
**Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.Kes.**  
NIP. 19720628 199702 2 001

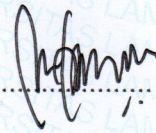




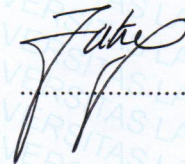
**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

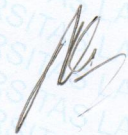
**Ketua** :  
**dr. Intanri Kurniati, S.Ked, Sp. PK**



**Sekretaris** :  
**dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp. OG**

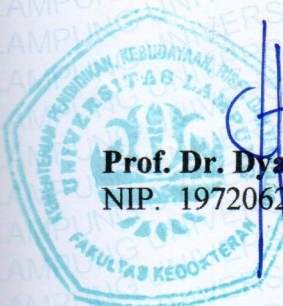


**Penguji**  
**bukan pembimbing** :  
**dr. Ade Yonata, M. MolBiol, Sp. PD-KGH, FINASIM**



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

**Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.Kes.**  
**NIP. 19720628 199702 2 001**



**Tanggal lulus ujian skripsi : 14 Juni 2022**



## PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hidayatil Ardillah Saputri Amsia

NPM : 1718011066

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Hubungan Laju Endap Darah (LED) dengan Derajat Keparahan Sepsis di RSUD dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung ” ini tidak terdapat karya yang ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini sebagaimana disebutkan dalam daftar pustaka. Selanjutnya saya juga tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data di dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi, sepanjang nama saya disebutkan dan terdapat kesepakatan sebelum dilakukan publikasi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sadar dan sebenar-benarnya untuk digunakan sebagai mestinya.

Bandar Lampung, 20 Juni 2022

Yang menyatakan,



Hidayatil Ardillah Saputri Amsia  
NPM. 1718011066

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis bernama lengkap Hidayatil Ardillah Saputri Amsia dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 11 Juni 2000. Anak ketiga dari tiga bersaudara, putri dari pasangan Bapak Drs. Hi. Tantowi M.Si dan Ibu Dra. Hj. Ratna Sari.

Penulis mengawali jenjang pendidikan dari Taman Kanak-Kanak Kartika II-8 Bandar Lampung yang diselesaikan pada tahun 2005. Penulis menyelesaikan pendidikan Sekolah Dasar di SD Kartika II-5 Bandar Lampung pada tahun 2011, kemudian melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMP 25 Bandar Lampung diselesaikan pada tahun 2014, dan melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA YP Unila Bandar Lampung diselesaikan pada tahun 2017. Pada tahun 2017, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung melalui jalur SBMPTN (Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri) yang diselesaikan pada tahun 2022.

Selama di perguruan tinggi, penulis pernah bergabung dalam lembaga kemahasiswaan fakultas, yaitu FSI Ibnu Sina Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2019-2020 dan menjadi anggota Kaderisasi pada tahun 2020.



*“Cahaya bintang yang berkelip, lampu gedung yang berkedip, kita bersinar dalam ruang masing-masing di bintang masing-masing. Kita bersinar dengan cara kita sendiri”*  
**(Mikromos - BTS)**

## SANWACANA

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT karena atas nikmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Hubungan Laju Endap Darah (LED) dengan Derajat Keparahan Sepsis di RSUD dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung**” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam penulisan skripsi ini tidak lepas dari kesulitan dan rintangan, namun itu semua dapat penulis lalui berkat rahmat dan ridho Allah SWT serta bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, dengan rasa hormat dan tulus dari hati yang paling dalam, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp. PK., selaku Pembimbing 1 yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran, serta memberikan bimbingan dan motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
4. dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp. OG., selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran, serta memberikan bimbingan dan motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
5. dr. Ade Yonata, S.Ked., Sp. PD-KGH, FINASIM., selaku Pembahas yang meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran, serta memberikan bimbingan dan motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
6. Dr. dr. TA. Larasati, S.Ked., M.Kes., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan banyak motivasi, bimbingan, dan saran.
7. Seluruh staf dosen dan karyawan FK Unila yang telah banyak membantu penulis dalam menjalani proses akademik.



8. Kedua orang tua saya abah (Drs. Hi. Tantowi M.Si) dan umi (Dra. Hj. Ratna Sari) yang telah membesarkan saya dengan penuh cinta dan kasih sayang yang selalu mendoakan, menyemangati, berkorban, memberi kekuatan, nasihat, mendengarkan keluh kesah, serta mendukung keberhasilan yang sangat berharga bagi penulis dan maaf selama semasa kuliah anakmu ini banyak membuat kecewa.
9. Abang-Abang saya M. Pasca Yogatama dan M. Hidayatullah yang selalu memberikan dukungan, bantuan, dan semangat kepada penulis.
10. Sepupu dan keluarga besarku baik dari Ayah maupun Mama. Terima kasih atas doa, dukungan, dan seluruh bantuannya selama ini.
11. Kepada teman-teman dekatku Fryda Liana Devi (kipiw) , Amanda Dewi Rosita (mama manda), Humairoh (maimai), dan Luluk Winda (Jamet) yang telah menemani semasa kuliah yang banyak suka duka, dan terima kasih atas kerja sama, memberikan semangat, ilmu, bantuan, dan keceriaan kepada penulis.
12. Partner bimbinganku yaitu Danil dan Ferdian terima kasih atas kerja sama, motivasi, kekompakan, dan saling menyemangati dari awal sampai akhir penulisan skripsi ini.
13. Seluruh teman-teman sejawat V17reous yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Semoga kelak kita menjadi dokter yang setia mengabdikan diri bagi bangsa.
14. Sahabat-sahabat keluarga ayamku Nurbaiti dan Resi Justitia. Terima kasih telah mendoakan, memberikan keceriaan, dukungan, pengertian, dan semangat kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis memohon maaf atas segala kekurangan tersebut dan berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi siapapun yang membaca.

Bandar Lampung, 20 Juni 2022

Penulis,

Hidayatil Ardillah Saputri Amsia

## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>v</b>
<b>BAB I</b> .....	<b>1</b>
<b>PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1. Bagi Praktisi .....	4
1.4.2. Bagi Peneliti .....	4
1.4.3. Bagi Intuisi dan Akademik .....	5
<b>BAB II</b> .....	<b>6</b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1. Sepsis .....	6
2.1.1. Definisi Sepsis .....	6
2.1.2. Epidemiologi sepsis .....	7
2.1.3. Etiologi sepsis .....	8
2.1.4. Patofisiologi Sepsis .....	9
2.1.5. Respon Inflamasi .....	11
2.1.6. Faktor risiko .....	13
2.1.7. Manifestasi klinis .....	16
2.1.8. Kriteria Diagnosis Sepsis .....	18
2.1.9. Tatalaksana Sepsis .....	21



2.2.	Laju Endap Darah (LED).....	26
2.2.1.	Definisi Laju Endap Darah .....	26
2.2.2.	Perubahan Nilai Laju Endap Darah.....	27
2.3.	Kerangka Teori .....	29
2.4.	Kerangka Konsep.....	29
2.5.	Hipotesis .....	30
<b>BAB III</b>	<b>.....</b>	<b>31</b>
<b>METODE PENELITIAN</b>	<b>.....</b>	<b>31</b>
3.1.	Jenis dan Desain Penelitian.....	31
3.2.	Populasi dan Sampel Penelitian .....	31
3.2.1.	Populasi Penelitian.....	31
3.2.2.	Sampel Penelitian.....	31
3.2.3.	Kriteria Inklusi .....	33
3.2.4.	Kriteria Eksklusi .....	33
3.3.	Instrumen Penelitian .....	33
3.4.	Variabel Penelitian.....	33
3.4.1.	Variabel Bebas .....	33
3.4.2.	Variabel Terikat .....	33
3.5.	Definisi Operasional .....	34
3.6.	Analisis Data Penelitian .....	35
3.6.1.	Analisis Univariat .....	35
3.6.2.	Analisis Bivariat.....	35
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
3.7.1.	Tempat Penelitian .....	36
3.7.2.	Waktu Penelitian.....	36
3.8.	Alur Penelitian .....	36
3.9.	Etika Penelitian .....	37
<b>BAB IV</b>	<b>.....</b>	<b>38</b>
<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>.....</b>	<b>38</b>
4.1.	Hasil Penelitian .....	38
4.1.1.	Karakteristik Subjek Penelitian.....	38
4.1.2.	Analisis Univariat .....	40
4.1.3.	Analisis Bivariat.....	41

<b>4.2. Pembahasan .....</b>	<b>42</b>
4.2.1.    Karateristik Sampel Penelitian.....	42
4.2.2.    Analisis Univariat .....	45
4.2.3.    Analisis Bivariat.....	47
4.2.4.    Keterbatasan Penelitian.....	48
<b>BAB V.....</b>	<b>50</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>50</b>
5.1. Kesimpulan .....	50
5.2. Saran .....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>51</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>55</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kriteria ACPP/SCCM.....	18
2. Kriteria Sepsis Tahun 1992-2016 .....	19
3. Skor sequential organ failure assessment (SOFA).....	20
4. Kriteria qSOFA.....	21
5. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	34
6. Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Usia .....	39
7. Karakteristik Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin .....	39
8. Distribusi Laju Endap Darah (LED) .....	40
9. Distribusi Derajat Keparahan Sepsis .....	40
10. Uji Normalitas Data .....	41
11. Hasil Uji Mann-Whitney.....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Izin Penelitian.....	56
2. Surat Etika Penelitian.....	57
3. Analisis Univariat .....	58
4. Analisis Bivariat .....	60

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di dunia, sepsis sendiri penyebab kematian tersering kesepuluh pada populasi umum dan kedua pada pasien yang dirawat di Intensive Care Unit (ICU). (Purwanto S,D ., Astrawinata W.A , 2018)

*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) membuat definisi dan kriteria baru untuk sepsis. Definisi sebelumnya tentang systemic inflammatory response syndrome (SIRS), dan sepsis diganti dengan pengertian baru tentang sepsis, yang didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi. Sepsis kini diidentifikasi dengan peningkatan setidaknya 2 poin dalam skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) pada pasien dengan kecurigaan infeksi (Iskandar A, Siska F , 2020)

Di Amerika, sepsis merupakan penyebab tersering kematian pasien rawat inap di rumah sakit dan menghabiskan dana sebesar 24 juta pertahun. Penelitian yang dilakukan tahun 2009 pada 16 negara di Benua Asia, termasuk Indonesia, menyatakan bahwa kejadian sepsis berat dan renjatan sepsis pada ruang ICU

sebesar 10,9 % dengan angka kematian mencapai 44%. Penelitian yang dilakukan pada RSCM Jakarta pada tahun 2012 selama 1 bulan menunjukkan bahwa kejadian sepsis berat dan renjatan septik ditemukan 23 kasus dari 84 kasus perawatan intensif dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8%.

Pada penelitian Jekarli pada tahun 2019 mengatakan bahwa untuk mendiagnosis SIRS, sepsis, dan sepsis berat menggunakan biomarker, terutama prokalsitonin (PCT), protein C-reaktif (CRP), sel darah putih, laju endap darah (LED), dan berbagai interleukin lainnya (Jekarli, 2019).

Pemeriksaan hematologi merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat dipakai sebagai penunjang diagnosis yang berkaitan dengan terapi dan pronosis. Pemeriksaan hematologi sendiri merupakan kumpulan dari beberapa pemeriksaan salah satu pemeriksaan yang dilakukan adalah pemeriksaan laju endap darah (LED). Laju endap darah adalah pemeriksaan yang bertujuan mengukur laju sel darah merah mengendap dalam darah yang belum membeku, dengan satuan milimeter per jam (mm/jam) (Nazarudin M, 2019).

Laju Endap Darah (LED) menggambarkan komposisi plasma dan perbandingan antara eritrosit dan plasma. Darah dimasukkan dalam tabung berlumen kecil dan diletakkan tegak lurus. Nilai LED pada keadaan normal relatif lebih kecil karena gravitasi diimbangi oleh tekanan keatas (Nazarudin, 2019).



Pada tahun 2001, *the Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, *the American College of Chest Physicians (ACCP)* dan *European Society of Critical Care Medicine (ESICM)* merevisi definisi sepsis dan menambahkan derajat dari sepsis dengan akronim PIRO (*Predisposition, Infection, Response to the infectious challenge, and Organ dysfunction*). Kemudian pada tahun 2016, SCCM dan ESCIM mengeluarkan konsensus internasional yang ketiga bertujuan untuk mengidentifikasi pasien dengan waktu perawatan di ICU dan risiko kematian yang meningkat. Konsensus ini menggunakan skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*) dengan peningkatan angka sebesar 2, dan menambahkan kriteria baru seperti adanya peningkatan kadar laktat walaupun telah diberikan cairan resusitasi dan penggunaan *vasopressor* pada keadaan hipotensi ( Mehta Y, 2017 ).

Parameter SOFA score terdiri dari parameter untuk menilai respirasi ( $PaO_2/FiO_2$ ), sistem saraf pusat (Glasgow coma Scale [GCS]), kardiovaskuler (Mean arterial pressure [MAP]), sistem koagulasi (platelet), liver (bilirubin), dan renal (kreatinin serum) (Iskandar A, Siska F , 2020).

Berdasarkan penjelasan tersebut penulis akan meneliti dan mempelajari lebih lanjut mengenai maka hubungan pemeriksaan laju endap darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian, yakni apakah terdapat hubungan antara Laju Endap Darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan Laju Endap Darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran Laju Endap Darah (LED) pada pasien sepsis dan syok sepsis di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung
2. Mengetahui gambaran kasus sepsis dan syok sepsis yang terjadi di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bagi Praktisi**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pengetahuan dalam menentukan derajat keparahan sepsis berdasarkan Laju Endap Darah (LED) dan sebaliknya .

### **1.4.2. Bagi Peneliti**

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan peneliti, serta menrapkan ilmu tersebut dalam bidang kedokteran.

#### **1.4.3. Bagi Intuisi dan Akademik**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan kepustakaan di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, serta menjadi bagi para akademisi dalam melakukan penelitian pengembangan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Sepsis**

##### **2.1.1. Definisi Sepsis**

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi. Sepsis dan syok septik adalah masalah kesehatan utama, mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia setiap tahun, dan membunuh sebanyak satu dari empat (dan seringkali lebih) .Mirip dengan polytrauma, infark miokard akut, atau stroke, identifikasi dini dan penatalaksanaan yang tepat pada jam-jam awal setelah sepsis berkembang meningkatkan hasil. (Rhodes A., et al , 2017)

Sepsis sekarang didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi. Syok septik adalah bagian dari sepsis dengan disfungsi peredaran darah dan seluler / metabolik yang terkait dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Definisi Sepsis-3 juga mengusulkan kriteria klinis untuk mengoperasionalkan definisi baru; Namun, dalam penelitian yang digunakan untuk menetapkan bukti pedoman ini, populasi pasien terutama dicirikan oleh definisi sebelumnya dari sepsis, sepsis berat, dan syok septik



yang dinyatakan dalam dokumen konsensus 1991 dan 2001 (Rhodes A., et al, 2017).

### **2.1.2. Epidemiologi sepsis**

Di Amerika, sepsis merupakan penyebab tersering kematian di rumah sakit dan menghabiskan dana sebesar 24 juta dollar pertahun. Penelitian yang dilakukan tahun 2009 pada 16 negara di Benua Asia, termasuk Indonesia, menyatakan bahwa kejadian sepsis berat dan renjatan sepsis pada ruang ICU sebesar 10,9 % dengan angka kematian mencapai 44%. Penelitian yang dilakukan pada RSCM Jakarta pada tahun 2012 selama 1 bulan menunjukkan bahwa kejadian sepsis berat dan renjatan septik ditemukan 23 kasus dari 84 kasus perawatan intensif dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% (Kemenkes. 2017)

Sepsis adalah penyakit yang berkontribusi lebih dari 200.000 kematian pertahun di Amerika Serikat. Insidensi sepsis berat dan syok septik meningkat selama 20 tahun terakhir, dan jumlah kasus >700.000 per tahun (3 per 1000 penduduk). Sekitar dua pertiga kasus terjadi pada pasien dengan penyakit terdahulu. Kejadian sepsis dan angka kematian meningkat pada penderita usia lanjut dan sudah adanya komorbiditas sebelumnya. Meningkatnya insiden sepsis berat di Amerika Serikat disebabkan oleh usia penduduk, meningkatnya pasien usia lanjut menyebabkan meningkatnya pasien dengan penyakit kronis, dan juga akibat berkembangnya sepsis pada pasien AIDS. Meluasnya penggunaan obat antimikroba, obat immunosupresif, pemakaian kateter jangka panjang dan ventilasi mekanik

juga berperan. Infeksi bakteri invasif adalah penyebab kematian yang paling sering di seluruh dunia, terutama pada kalangan anak-anak (Munford, 2008).

### **2.1.3. Etiologi sepsis**

Sepsis biasanya disebabkan oleh infeksi bakteri (meskipun sepsis dapat disebabkan oleh virus, atau semakin sering, disebabkan oleh jamur). Mikroorganisme kausal yang paling sering ditemukan pada orang dewasa adalah *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Spesies *Enterococcus*, *Klebsiella*, dan *Pseudomonas* juga sering ditemukan. Umumnya, sepsis merupakan suatu interaksi yang kompleks antara efek toksik langsung dari mikroorganisme penyebab infeksi dan gangguan respons inflamasi normal dari *host* terhadap infeksi (Munford, 2008).

Sepsis berat terjadi sebagai akibat dari infeksi yang didapat dari komunitas dan nosokomial. Pneumonia ialah penyebab paling umum, mencapai setengah dari semua kasus, diikuti oleh infeksi intraabdominal dan infeksi saluran kemih. *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae* ialah bakteri Gram positif paling sering, sedangkan *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, dan *Pseudomonas aeruginosa* predominan di antara bakteri Gram negative (Purwanto S.D ., Astrawinata W.A , 2018)

Masuknya mikroba ke aliran darah bukan merupakan sesuatu yang mendasar terhadap timbulnya sepsis berat, karena infeksi lokal dengan penyebab bakteri yang menghasilkan produk patogen seperti eksotoksin,

dapat juga memicu respon inflamasi sistemik sehingga menimbulkan disfungsi organ di tempat lain dan hipotensi. Kultur darah yang positif hanya ditemukan pada sekitar 20-40% kasus sepsis berat dan persentasenya meningkat seiring tingkat keparahan dari sepsis, yaitu mencapai 40-70% pada pasien dengan syok septik. Bakteri Gram negatif atau positif mencakup sekitar 70% isolat, dan sisanya ialah jamur atau campuran mikroorganisme. Pada pasien dengan kultur darah negatif, agen penyebab sering ditegakkan berdasarkan kultur atau pemeriksaan mikroskopik dari bahan yang berasal dari fokus infeksi (Purwanto S,D ., Astrawinata W.A , 2018).

#### **2.1.4. Patofisiologi Sepsis**

Sepsis sekarang dipahami sebagai keadaan yang melibatkan aktivasi awal dari respon pro-inflamasi dan anti-inflamasi tubuh. Bersamaan dengan kondisi ini, abnormalitas sirkulasi seperti penurunan volume intravaskular, vasodilatasi pembuluh darah perifer, depresi miokardial, dan peningkatan metabolisme akan menyebabkan ketidakseimbangan antara penghantaran oksigen sistemik dengan kebutuhan oksigen yang akan menyebabkan hipoksia jaringan sistemik atau syok. Syok merupakan manifestasi awal dari keadaan patologis yang mendasari. Tingkat kewaspadaan dan pemeriksaan klinis yang cermat dibutuhkan untuk mengidentifikasi tanda awal syok dan memulai penanganan awal (Irvan., Febyan , 2018).

Patofisiologi keadaan ini dimulai dari adanya reaksi terhadap infeksi. Hal ini akan memicu respon neurohumoral dengan adanya respon proinflamasi

dan antiinflamasi, dimulai dengan aktivasi selular monosit, makrofag dan neutrofil yang berinteraksi dengan sel endotelial. Respon tubuh selanjutnya meliputi mobilisasi dari isi plasma sebagai hasil dari aktivasi selular dan disrupsi endotelial. Isi Plasma ini meliputi sitokin-sitokin seperti tumor nekrosis faktor, interleukin, caspase, protease, leukotrien, kinin, reactive oxygen species, nitrit oksida, asam arakidonat, platelet activating factor, dan eikosanoid. Sitokin proinflamasi seperti tumor nekrosis faktor  $\alpha$ , interleukin- $1\beta$ , dan interleukin-6 akan mengaktifkan rantai koagulasi dan menghambat fibrinolisis. Sedangkan Protein C yang teraktivasi (APC), adalah modulator penting dari rantai koagulasi dan inflamasi, akan meningkatkan proses fibrinolisis dan menghambat proses trombosis dan inflamasi. Aktivasi komplemen dan rantai koagulasi akan turut memperkuat proses tersebut. Endotelium vaskular merupakan tempat interaksi yang paling dominan terjadi dan sebagai hasilnya akan terjadi cedera mikrovaskular, trombosis, dan kebocoran kapiler. Semua hal ini akan menyebabkan terjadinya iskemia jaringan. Gangguan endotelial ini memegang peranan dalam terjadinya disfungsi organ dan hipoksia jaringan global (Irvan., Febyan , 2018).

Gangguan oksigenasi jaringan dianggap berperan penting terhadap terjadinya MODS. Faktor yang berkontribusi adalah vasodilatasi, hipotensi, berkurangnya deformabilitas eritrosit, dan trombosis mikrovaskular, yang akhirnya menyebabkan berkurangnya hantaran oksigen pada syok septik. Berkurangnya oksigenasi jaringan makin diperberat oleh hilangnya integritas endotel karena beberapa faktor, yaitu hilangnya fungsi molekul



adhesi vascular endothelial (VE) chaderin pada sambungan antar sel endotel, gangguan keseimbangan sphingosine-1 phosphate receptor 1 (S1P1) dan S1P3 (yang berperan pada struktur sel endotel) karena aktivasi protease activated receptors (PARs), dan meningkatnya kadar angiopietin 2 (faktor proangiogenik). Rusaknya mitokondria oleh stres oksidatif juga mengganggu penggunaan oksigen selular. Selain itu, mitokondria yang cedera melepaskan DAMPs ke lingkungan ekstrasel, yang dapat mengaktivasi respon imun jaringan dan menyebabkan kerusakan lebih lanjut. Modifikasi komponen membran eritrosit seperti protein, lipid, dan karbohidrat menyebabkan terjadi penurunan deformabilitas eritrosit pada sepsis. Modifikasi komponen protein berupa peningkatan rasio band-3/ $\alpha$ -spectrin menyebabkan perubahan struktur integral membran. Pada komponen lipid, terjadi pembentukan seramid membran yang menyebabkan peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  intrasel dan selanjutnya merangsang kanal  $\text{K}^{+}$  - $\text{Ca}^{2+}$  dan kanal  $\text{Cl}^{-}$  , sehingga KCl akan keluar dari sel, dan akibatnya terjadi dehidrasi sel (Purwanto S,D ., Astrawinata W.A , 2018).

#### **2.1.5. Respon Inflamasi**

Terdapat tiga fase respon inflamasi dalam sepsis:

##### **1. Pelepasan toksin bakteri**

Pada fase 1, bakteri Gram negatif dan positif mampu menyebabkan sepsis melalui endotoksin dan eksotoksin. Bakteri Gram negatif memiliki LPS sebagai endotoksin. Lipopolisakarida-binding protein (LBP) yang bersirkulasi di darah dan cairan ekstrasel, mengikat lipid A

(bagian yang bersifat bioaktif pada LPS) dan membawa LPS ke cluster of differentiation<sup>14</sup> (CD14) pada monosit, makrofag, dan neutrofil. Interaksi antara kompleks LBP-LPS dan reseptor CD14, memungkinkan LPS berikatan dengan TLR4, sehingga menimbulkan sinyal untuk dihantarkan ke inti sel, untuk selanjutnya merangsang produksi dan pelepasan mediator inflamasi. Bakteri Gram positif memiliki LTA dan muramyl dipeptides (MDP) sebagai endotoksin dan superantigen sebagai eksotoksin. (Purwanto S.D., Astrawinata, 2018)

## 2. Pelepasan mediator (sitokin) sebagai respon terhadap infeksi

Pada fase 2, interaksi antara PRR dan PAMPs menyebabkan aktivasi nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), suatu faktor transkripsi yang memicu sintesis dan pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-6, dan CXCL-8 (IL-8). Sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-1 mengaktifkan endotel dan menyebabkan endotel meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti selektin-E, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), dan vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) sebagai ligan untuk integrin dari leukosit. Selain itu, TNF- $\alpha$  dan IL-1 meningkatkan sekresi kemokin seperti CXCL1 yang akan terikat pada reseptornya di neutrofil, dan CCL2 di monosit, sehingga meningkatkan afinitas integrin leukosit terhadap ligannya, dan meningkatkan migrasi leukosit. Sitokin TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 juga menginduksi hati untuk mengekspresikan protein fase akut seperti CRP, serum amyloid P (SAP), dan fibrinogen.<sup>12</sup> Superantigen mengaktifkan limfosit T dan merangsang produksi IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Interleukin-2

adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit T naive menjadi limfosit T efektor. Interferon- $\gamma$  berperan penting dalam imunitas yang dimediasi sel terhadap mikroba intrasel, mengaktifkan inducible nitric oxide synthase (iNOS), dan meningkatkan migrasi leukosit. Selain itu, IL-2 dan IFN- $\gamma$  memicu makrofag untuk melepaskan TNF $\alpha$  dan IL-1. (Purwanto S.D., Astrawinata, 2018)

### 3. Efek dari mediator spesifik yang berlebihan

Pada fase 3, sitokin proinflamasi mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi reseptor adhesi dan menyebabkan kerusakan sel endotel dengan menginduksi adhesi neutrofil, monosit, makrofag, dan trombosit ke sel endotel. Sel-sel efektor ini melepaskan mediator seperti protease, oksidan, prostaglandin, dan leukotrien, yang akan merusak endotel sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, dan gangguan keseimbangan prokoagulan-antikoagulan. Peningkatan aktivitas iNOS meningkatkan sintesis berlebihan nitrikoksida (NO), yaitu suatu vasodilator poten dan merupakan mediator kunci pada syok septik (Purwanto S.D., Astrawinata, 2018).

#### **2.1.6. Faktor risiko**

Macam macam faktor resiko yang mempengaruhi sepsis antara lain:

##### 1. Usia

Pada usia muda dapat memberikan respon inflamasi yang lebih baik dibandingkan usia tua.<sup>19</sup> Orang kulit hitam memiliki kemungkinan

peningkatan kematian terkait sepsis di segala usia, tetapi risiko relatif mereka terbesar dalam kelompok umur 35 sampai 44 tahun dan 45 sampai 54 tahun. Pola yang sama muncul di antara orang Indian Amerika / Alaska Pribumi. Sehubungan dengan kulit putih, orang Asia lebih cenderung mengalami kematian yang berhubungan dengan sepsis di masa kecil dan remaja, dan kurang mungkin selama masa dewasa dan tua usia. Ras Hispanik sekitar 20% lebih mungkin dibandingkan kulit putih untuk meninggal karena penyebab yang berhubungan dengan sepsis di semua kelompok umur (Melamed A,2009).

2. Jenis kelamin

Perempuan kurang mungkin untuk mengalami kematian yang berhubungan dengan sepsis dibandingkan laki-laki di semua kelompok ras / etnis. Laki-laki 27% lebih mungkin untuk mengalami kematian terkait sepsis. Namun, risiko untuk pria Asia itu dua kali lebih besar, sedangkan untuk laki-laki Amerika Indian / Alaska Pribumi kemungkinan mengalami kematian berhubungan dengan sepsis hanya 7% (Melamed A,2009).

3. Ras

Tingkat mortalitas terkait sepsis tertinggi di antara orang kulit hitam dan terendah di antara orang Asia (Melamed A,2009).

4. Penyakit komorbid

Kondisi komorbiditas kronis yang mengubah fungsi kekebalan tubuh (gagal ginjal kronis, diabetes mellitus, HIV, penyalahgunaan alkohol) lebih umum pada pasien sepsis non kulit putih, dan komorbiditas

kumulatif dikaitkan dengan disfungsi organ akut yang lebih berat (Melamed A,2009)

#### 5. Genetik

Pada penelitian Hubacek JA, et al menunjukkan bahwa polimorfisme umum dalam gen untuk *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) dalam kombinasi dengan jenis kelamin laki-laki berhubungan dengan peningkatan risiko untuk pengembangan sepsis dan, lebih jauh lagi, mungkin berhubungan dengan hasil yang tidak menguntungkan. Penelitian ini mendukung peran imunomodulator penting dari LBP di sepsis Gram-negatif dan menunjukkan bahwa tes genetik dapat membantu untuk identifikasi pasien dengan respon yang tidak menguntungkan untuk infeksi Gram-negatif (Melamed A,2009).

#### 6. Terapi kortikosteroid

Pasien yang menerima steroid kronis memiliki peningkatan kerentanan terhadap berbagai jenis infeksi. Risiko infeksi berhubungan dengan dosis steroid dan durasi terapi. Meskipun bakteri piogenik merupakan patogen yang paling umum, penggunaan steroid kronis meningkatkan risiko infeksi dengan patogen intraseluler seperti *Listeria*, jamur, virus herpes, dan parasit tertentu. Gejala klinis yang dihasilkan dari sebuah respon host sistemik terhadap infeksi mengakibatkan sepsis (Melamed A,2009).

#### 7. Obesitas

Obesitas dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan sepsis akut. Menurut penelitian Henry Wang, Russell

Griffin, et al. didapatkan hasil bahwa obesitas pada tahap stabil kesehatan secara independen terkait dengan kejadian sepsis di masa depan. Lingkar pinggang adalah prediktor risiko sepsis di masa depan yang lebih baik daripada BMI. Namun pada penelitian Kuperman EF, et al diketahui bahwa obesitas bersifat protektif pada mortalitas sepsis rawat inap dalam studi kohort, tapi sifat protektif ini berhubungan dengan adanya komorbiditas resistensi insulin dan diabetes (Melamed A,2009).

#### **2.1.7. Manifestasi klinis**

Perjalanan sepsis akibat bakteri diawali oleh proses infeksi yang ditandai dengan bakteremia selanjutnya berkembang menjadi *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dilanjutkan sepsis, sepsis berat, syok sepsis dan berakhir pada *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) (Prayogo,2011)

Sepsis dimulai dengan tanda klinis respons inflamasi sistemik (yaitu demam, takikardia, takipnea, leukositosis) dan berkembang menjadi hipotensi pada kondisi vasodilatasi perifer (renjatan septik hiperdinamik atau “hangat”, dengan muka kemerahan dan hangat yang menyeluruh serta peningkatan curah jantung) atau vasokonstriksi perifer (renjatan septik hipodinamik atau “dingin” dengan anggota gerak yang biru atau putih dingin). Pada pasien dengan manifestasi klinis ini dan gambaran pemeriksaan fisik yang konsisten dengan infeksi, diagnosis mudah ditegakkan dan terapi dapat dimulai secara dini (Prayogo,2011).

Pada bayi dan orang tua, manifestasi awalnya kemungkinan adalah kurangnya beberapa gambaran yang lebih menonjol, yaitu pasien ini mungkin lebih sering ditemukan dengan manifestasi hipotermia dibandingkan dengan hipertermia, leukopenia dibandingkan leukositosis, dan pasien tidak dapat ditentukan skala takikardia yang dialaminya (seperti pada pasien tua yang mendapatkan beta blocker atau antagonis kalsium) atau pasien ini kemungkinan menderita takikardia yang berkaitan dengan penyebab yang lain (seperti pada bayi yang gelisah). Pada pasien dengan usia yang ekstrim, setiap keluhan sistemik yang non-spesifik dapat mengarahkan adanya sepsis, dan memberikan pertimbangan sekurang-kurangnya pemeriksaan skrining awal untuk infeksi, seperti foto toraks dan urinalisis (Prayogo,2011).

Pasien yang semula tidak memenuhi kriteria sepsis mungkin berlanjut menjadi gambaran sepsis yang terlihat jelas sepenuhnya selama perjalanan tinggal di unit gawat darurat, dengan permulaan hanya ditemukan perubahan samar-samar pada pemeriksaan. Perubahan status mental seringkali merupakan tanda klinis pertama disfungsi organ, karena perubahan status mental dapat dinilai tanpa pemeriksaan laboratorium, tetapi mudah terlewatkan pada pasien tua, sangat muda, dan pasien dengan kemungkinan penyebab perubahan tingkat kesadaran, seperti intoksikasi. Penurunan produksi urine ( $\leq 0,5$ ml/kgBB/jam) merupakan tanda klinis yang lain yang mungkin terlihat sebelum hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan dan seharusnya digunakan sebagai tambahan pertimbangan klinis.



Terjadinya deposisi fibrin mikrovaskular pada DIC sering dihubungkan dengan berkembangnya disfungsi multi organ (multiorgan dysfunction syndrome - MODS) yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi. Multiorgan dysfunction syndrome didefinisikan sebagai sindrom klinis yang ditandai dengan perkembangan disfungsi fisiologis yang progresif dari ringan sampai kegagalan ireversibel dari dua atau lebih organ, dengan ditandai ketidakmampuan mempertahankan homeostasis tanpa intervensi terapi. Multiorgan dysfunction syndrome diklasifikasikan menjadi awal (primer), yaitu yang terjadi dalam 7 hari pertama sakit, dan lambat (sekunder), yang terjadi setelah 7 hari sakit (Purwanto S.D., Astrawinata, 2018).

#### 2.1.8. Kriteria Diagnosis Sepsis

Kriteria untuk diagnosis sepsis dan sepsis berat pertama kali dibentuk pada tahun 1991 oleh *American College of Chest Physician and Society of Critical Care Medicine Consensus (ACPP/SCCM)* yang dijelaskan pada tabel dibawah ini.

**Tabel 1.** Kriteria ACPP/SCCM

<b>Istilah</b>	<b>Kriteria</b>
	2 dari 4 kriteria :
	Temperatur > 38 <sup>0</sup> C atau < 36 <sup>0</sup> C
<i>SIRS</i>	Laju Nadi > 90x/ menit
	Hiperventilasi dengan laju nafas > 20x/ menit atau CO <sub>2</sub> arterial kurang dari 32 mmHg
	Sel darah putih > 12.000 sel/uL atau < 4000 sel/uL
Sepsis	SIRS dengan adanya infeksi (diduga atau sudah terbukti)
Sepsis Berat	Sepsis dengan disfungsi organ
Syok Septik	Sepsis dengan hipotensi walaupun sudah diberikan resusitasi yang adekuat

Sumber: Mayr FB, 2013

Pada tahun 2001, SCCM, ACCP dan European Society of Critical Care Medicine (ESICM) merevisi definisi sepsis dan menambahkan tingkat dari sepsis dengan akronim *Predisposition, Infection, Response to the infectious challenge, and Organ dysfunction* (PIRO). Kemudian pada tahun 2016, SCCM dan ESCIM mengeluarkan konsensus internasional yang ketiga yang bertujuan untuk mengidentifikasi pasien dengan waktu perawatan di ICU dan risiko kematian yang meningkat (Mayr FB , 2013).

**Tabel 2.** Kriteria Sepsis Tahun 1992-2016

Kriteria	Sepsis-1 (1992)	Sepsis-2 (2011)	Sepsis-3 (2016)
Sepsis	Kriteria SIRS bila ditemukan 2 gejala atau lebih tanda sebagai berikut: a. Suhu > 38°C atau < 36°C b. Detak jantung >90 kali/menit c. Frekuensi pernafasaan >20 kali/menit atau PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg d. Jumlah leukosit >12000 atau <4000/mm <sup>3</sup> atau >10% e. Disertai dengan fokal infeksi	Kriteria SIRS ditambah dengan fokal infeksi Disertai dengan kriteria hemodinamik, inflamasi, dan kriteria gangguan fungsi organ	a. Skor SOFA ≥ 2 atau b. qSOFA ≥ 2
Sepsis Berat	Kriteria sama	Kriteria sama	Definisi sepsis berat dihilangkan
Renjatan atau syok sepsis	Kriteria sama	Kriteria sama	a. Sepsis dengan hipotensi b. Kadar asam laktat ≥2 mmol/L yang menetap walau telah diberikan terapi cairan, sehingga dibutuhkan pemberian vasopressor untuk mempertahankan MAP >65 mmHg.

Sumber: Rhodes et al, 2017.

Sistem skoring SOFA digunakan untuk menggambarkan tingkat disfungsi organ yang terkait dengan sepsis maupun bukan karena sepsis. Sistem skoring SOFA menggunakan tingkat keparahan enam disfungsi organ termasuk hepar, kardiovaskular, respirasi, koagulasi, ginjal, dan sistem saraf pusat, diberi nilai masing-masing 1-4 kemudian dijumlah untuk memberikan skor akhir, dengan skor minimum 6 dan skor maksimum. Sistem Skoring SOFA ini memiliki 6 variabel yaitu variabel PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, platelet, bilirubin, GCS, serum kreatinin, selain itu juga mengukur kardiovaskular dari ada atau tidaknya hipotensi (Habibah et al , 2021).

Di setiap unit gawat darurat dapat dilakukan skrining awal dan cepat dengan menggunakan skor *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA). Skor ini berguna untuk mengevaluasi fungsi fisiologis, respirasi, koagulasi, sistem saraf pusat, hepatic, dan ginjal. Semakin tinggi skor SOFA maka semakin tinggi juga morbiditas dan mortalitas sepsisnya ( Frans dan Arif, 2017).

**Tabel 3.** Skor *sequential organ failure assessment* (SOFA).

Sistem	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg(kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) dengan bantuan pernafasan	< 100 (13.3) dengan bantuan pernafasan
Koagulasi Platelet, x10 <sup>3</sup> / ul	≥ 150	< 150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin, mg/ dl (umol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20- 32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Kardivaskular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin < 5 / dobutamine (ug/kg/min)	Dopamin 5.1- 15 / epinefrin ≤ 0,1 / norepinefrin ≤ 0,1 (ug/kg/min)	Dopamin >15 / epinefrin > 0,1 / norepinefrin > 0,1 (ug/kg/min)

Sistem Saraf Pusat Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	9-6	<6
Ginjal Kreatinin, mg/ dl (umol/L)	<1.2 (110)	1,2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)

Sumber: (Singer M, et al., 2016)

Menurut panduan *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2017, identifikasi sepsis segera tanpa menunggu hasil pemeriksaan darah dapat menggunakan skoring qSOFA. Sistem skoring ini bertujuan unrtuk mengidentifikasi pasien dengan dugaan infeksi yang beresiko tinggi mengalami kematian di rumah sakit di luar ruang ICU. Skor ini dapat membantu meningkatkan kecurigaan adanya infeksi yang parah supaya dilakukan pemantauan yang ketat lagi, selain itu skor ini digunakan untuk pasien  $\geq 18$  tahun yang dicurigai mengalami infeksi dan berada diluar ICU (Singer et al, 2016).

**Tabel 4.** Kriteria qSOFA

Kriteria qSOFA
Laju pernafasaan $\geq 22$ kali/menit
Perubahan status mentak atau kesadaran (GCS $\leq 13$ )
Tekanan darah sistolik $< 100$ mmHg

Sumber : Singer et al, 2016

### 2.1.9. Tatalaksana Sepsis

Menurut Rhodes A., et al (2017), penatalaksanaan pada pasien sepsis sebagai berikut :

#### A. Resusitasi Awal

1. Sepsis dan syok septik adalah keadaan darurat medis, dan kami merekomendasikan agar pengobatan dan resusitasi segera dimulai .

2. Dalam resusitasi dari hipoperfusi yang diinduksi sepsis, setidaknya 30 mL / kg cairan kristaloid IV diberikan dalam 3 jam pertama.
3. Setelah resusitasi cairan awal, cairan tambahan dipandu oleh penilaian ulang status hemodinamik berkala.
4. Penilaian hemodinamik lebih lanjut (seperti menilai fungsi jantung) untuk menentukan jenisnya syok jika pemeriksaan klinis tidak mengarah pada diagnosis yang jelas.
5. Variabel dinamis atas statis digunakan untuk memprediksi respon fluida, jika tersedia.
6. Target awal tekanan arteri rata-rata (MAP) 65 mm Hg pada pasien dengan syok septik yang membutuhkan vasopresor.
7. Memandu resusitasi untuk menormalkan laktat pada pasien dengan peningkatan kadar laktat sebagai penanda hipoperfusi jaringan.

#### B. Terapi Antimikrobia

1. pemberian antimikroba IV dimulai sesegera mungkin setelah dikenali dan dalam satu jam untuk sepsis dan syok septik.
2. Terapi spektrum luas empiris dengan satu atau lebih antimikroba untuk pasien yang mengalami sepsis atau syok septik untuk mencakup semua kemungkinan patogen (termasuk bakteri dan kemungkinan cakupan jamur atau virus).
3. Terapi antimikroba empiris dipersempit setelah identifikasi dan kepekaan patogen ditetapkan dan / atau perbaikan klinis yang memadai dicatat

4. Tidak menggunakan profilaksis antimikroba sistemik berkelanjutan pada pasien dengan keadaan inflamasi parah yang tidak menular (misalnya, pankreatitis parah, luka bakar)
5. Pemberian dosis antimikroba dioptimalkan berdasarkan prinsip farmakokinetik / farmakodinamik yang diterima dan sifat obat tertentu pada pasien dengan sepsis atau syok septik
6. Terapi kombinasi empiris (menggunakan setidaknya dua antibiotik dari kelas antimikroba yang berbeda) yang ditujukan pada patogen bakterial yang paling mungkin untuk penanganan awal syok septik.
7. Terapi kombinasi tidak secara rutin digunakan untuk pengobatan berkelanjutan dari sebagian besar infeksi serius lainnya, termasuk bakteremia dan sepsis tanpa syok.
8. Terapi kombinasi untuk pengobatan rutin sepsis / bakteremia neutropenik.
9. Jika terapi kombinasi awalnya digunakan untuk syok septik, kami merekomendasikan de-eskalasi dengan penghentian terapi kombinasi dalam beberapa hari pertama sebagai respons terhadap perbaikan klinis dan / atau bukti resolusi infeksi. Ini berlaku untuk terapi kombinasi bertarget (untuk infeksi kultur-positif) dan empiris (untuk infeksi kultur-negatif)
10. Durasi pengobatan antimikroba selama 7 sampai 10 hari cukup untuk sebagian besar infeksi serius yang terkait dengan sepsis dan syok septik.

11. Pengobatan yang lebih lama cocok untuk pasien yang memiliki respons klinis yang lambat, fokus infeksi yang tidak dapat dihilangkan, bakteremia dengan *S aureus*, beberapa infeksi jamur dan virus, atau defisiensi imunologis, termasuk neutropenia.

### C. Terapi Cairan

1. Teknik fluid challenge diterapkan di mana pemberian cairan dilanjutkan selama faktor hemodinamik terus membaik .
2. Kristaloid sebagai cairan pilihan untuk resusitasi awal dan penggantian volume intravaskular berikutnya pada pasien dengan sepsis dan syok septik.
3. Penggunaan kristaloid seimbang atau saline untuk resusitasi cairan pasien dengan sepsis atau syok septik.
4. Penggunaan albumin sebagai tambahan kristaloid untuk resusitasi awal dan penggantian volume intravaskular berikutnya pada pasien dengan sepsis dan syok septik ketika pasien membutuhkan kristaloid dalam jumlah besar.
5. Tidak menggunakan pati hidroksietil (HES) untuk penggantian volume intravaskular pada pasien dengan sepsis atau syok septik.
6. Penggunaan kristaloid di atas gelatin saat meresusitasi pasien dengan sepsis atau syok septik.



#### D. Pengobatan Vasoaktif

1. Norepinefrin sebagai vasopressor pilihan pertama
2. Menambahkan vasopresin (hingga 0,03 U / menit) (rekomendasi lemah, kualitas bukti sedang) atau epinefrin (rekomendasi lemah, kualitas bukti rendah) ke norepinefrin dengan maksud meningkatkan MAP ke target, atau menambahkan vasopresin (hingga 0,03 U / menit) untuk menurunkan dosis norepinefrin.
3. Penggunaan dopamin sebagai agen vasopresor alternatif untuk norepinefrin hanya pada pasien yang sangat dipilih (misalnya, pasien dengan risiko takiaritmia rendah dan bradikardia absolut atau relatif)
4. Penggunaan dopamin dosis rendah untuk perlindungan ginjal
5. Penggunaan dobutamin pada pasien yang menunjukkan bukti hipoperfusi persisten meskipun cairan yang masuk cukup dan penggunaan agen vasopressor
6. Semua pasien yang membutuhkan vasopresor dipasang kateter arteri secepat mungkin jika sumber daya tersedia

#### E. Kortikosteroid

Tidak menggunakan hidrokortison IV untuk mengobati pasien syok septik jika resusitasi cairan yang adekuat dan terapi vasopressor dapat mengembalikan stabilitas hemodinamik. Jika ini tidak dapat dicapai, kami menyarankan hidrokortison IV dengan dosis 200 mg per hari

## **2.2. Laju Endap Darah (LED)**

### **2.2.1. Definisi Laju Endap Darah**

Laju Endap Darah atau juga biasa disebut Erithrocyte Sedimentation Rate (ESR) adalah ukuran kecepatan endap eritrosit, menggambarkan komposisi plasma serta perbandingan eritrosit dan plasma. Laju endap darah (LED) dipengaruhi oleh berat sel darah dan luas permukaan sel serta gravitasi bumi (Kemenkes, 2011).

Laju Endap Darah (LED) pada umumnya digunakan untuk mendeteksi dan memantau adanya kerusakan jaringan, inflamasi dan menunjukkan adanya penyakit (bukan tingkat keparahan) baik akut maupun kronis, sehingga pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) bersifat tidak spesifik tetapi beberapa dokter masih menggunakan pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) untuk membuat perhitungan kasar mengenai proses penyakit sebagai pemeriksaan screening (penyaring) dan memantau berbagai macam penyakit infeksi, autoimun, keganasan dan berbagai penyakit yang berdampak pada protein plasma (Nugraha, 2015).

Laju Endap Darah (LED) adalah kecepatan pengendapan eritrosit dari suatu sampel darah yang diperiksa dalam suatu alat tertentu yang dinyatakan dalam milimeter(mm) per jam. Proses Laju Endap Darah (LED) dapat dibagi dalam 3 tingkatan. Pertama, tingkatan penggumpalan yang menggambarkan periode eritrosit membentuk gulungan (rouleaux) dan sedikit sedimentasi. Kedua, tingkatan pengendapan cepat, yaitu eritrosit mengendap secara tetap dan lebih cepat. Ketiga, tingkatan pematatan,

pengendapan gumpalan eritrosit mulai melambat karena terjadi pepadatan eritrosit yang mengendap (Sukarmin M, 2019).

#### 2.2.2. Perubahan Nilai Laju Endap Darah

Proses pengendapan darah terjadi dalam 3 tahap yaitu tahap pembentukan rouleaux, tahap pengendap dan tahap pepadatan. Di laboratorium cara untuk pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) yang sering dipakai adalah cara Wintrobe dan Westergreen. Pada cara Wintrobe nilai rujukan untuk Pria 0-10 mm/jam dan untuk Wanita 0- 20 mm/jam, sedangkan pada cara westergren nilai rujukan untuk Pria 0-10 mm/jam dan untuk nilai rujukan Wanita 0-15 mm/jam. (Kemenkes, 2011)

Laju Endap Darah (LED) dipengaruhi oleh 2 faktor yaitu internal dan eksternal. Faktor - faktor yang mempengaruhi pemeriksaan Laju Endap Darah yaitu faktor internal adalah faktor dalam darah itu sendiri yaitu Fibrinogen, eritrosit, dan globulin sedangkan faktor eksternal yaitu letak tabung (pipet), diameter tabung (pipet), suhu ruangan, dan getaran (Nazarudin, 2019).

Peningkatan laju endap darah (LED) dapat terjadi pada kondisi infeksi akut dan kronis, seperti pada tuberkulosis, arthritis reumatoid, infark miokard akut, kanker, penyakit Hodkin's, gout, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), penyakit tiroid, luka bakar, kehamilan trimester II dan III (Kemenkes, 2011).

Peningkatan nilai LED > 50mm/ jam harus diinvestigasi lebih lanjut dengan melakukan pemeriksaan terkait infeksi akut maupun kronis, yaitu: kadar protein dalam serum dan protein, immunoglobulin, Anti Nuclear Antibody

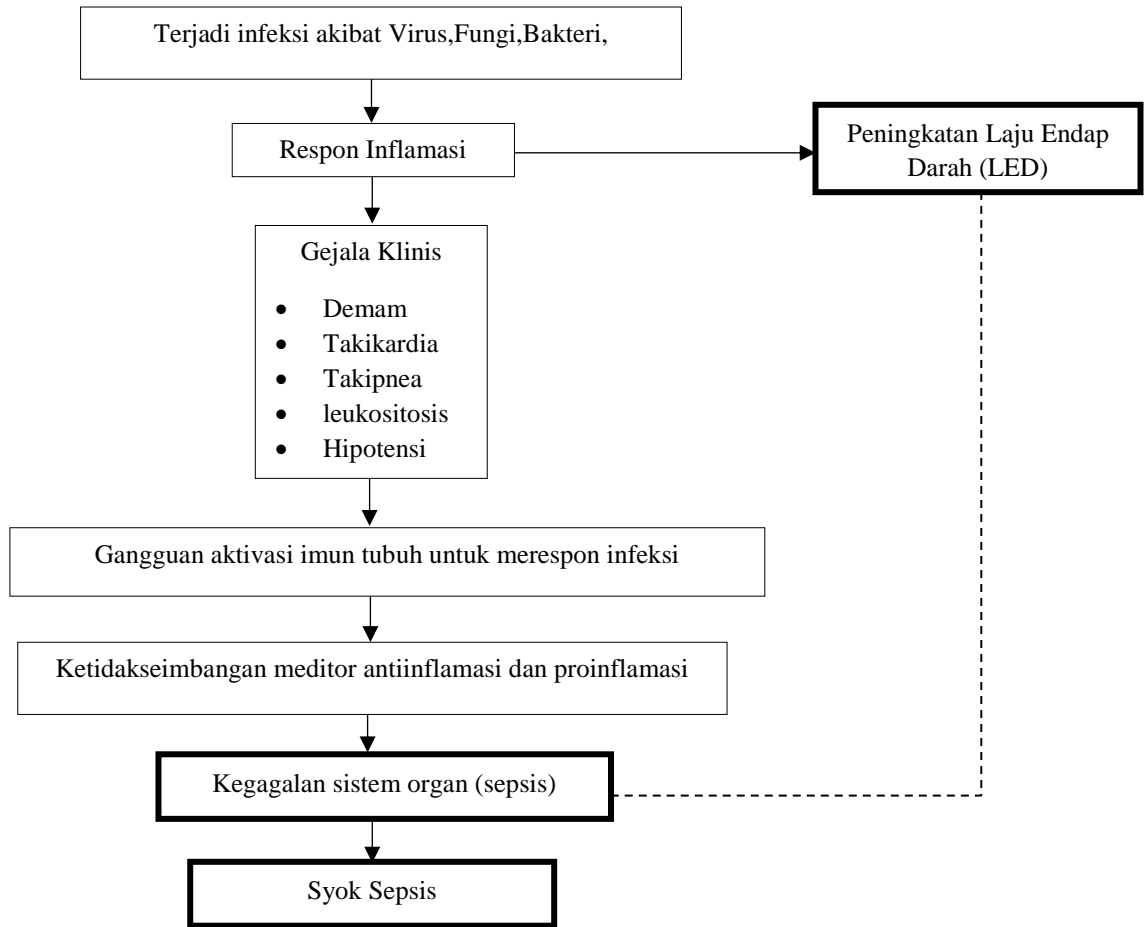
(ANA) Tes, reumatoid factor, Sedangkan peningkatan nilai LED >100mm/jam selalu dihubungkan dengan kondisi serius, misalnya: infeksi, malignansi, paraproteinemia, primary macroglobulinaemia, hiperfibrinogenaemia, necrotizing vaskulitis, polymyalgia rheumatic. (Kemenkes, 2011).

Peningkatan hasil pemeriksaan LED juga di pengaruhi beberapa faktor viskositas darah, jumlah eritrosit, muatan eritrosit, berat eritrosit, waktu, luas permukaan tabung, letak posisi tabung, suhu dan getaran. Pada dasarnya suhu optimum yang dianjurkan untuk pemeriksaan LED adalah 200C, dikarenakan pada suhu yang tinggi akan mempercepat pengendapan sehingga hasil yang didapat akan meningkat (Pohan, 2004). Pemeriksaan LED perlu memperhatikan letak pipet dalam posisi tegak lurus, selisih kecil dari garis vertikal dapat berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan LED (Gandasoebrata, 2013)

Faktor yang mempercepat LED adalah pembentukan rouleaux, kadar globulin, fibrinogen naik dan eritrosit yang tinggi. Sedangkan faktor-faktor yang menghambat LED adalah Poliglobuli, kadar albumin tinggi, viskositas tinggi dan eritrosit turun (Nazarudin, 2019).

Laju Endap Darah (LED) dapat menurun pada beberapa kondisi antara lain polisitemia, gagal jantung kongesti, anemia sel sabit, Hipofibrinogenemia, serum protein rendah Interaksi obat dengan hasil laboratorium: etambutol, kuinin, aspirin, dan kortison (Kemenkes, 2011).

### 2.3. Kerangka Teori



□ : variable yang tidak diteliti

▣ : variable yang diteliti

Sumber : Sinto R , 2017 , Prayogo,2011

### 2.4. Kerangka Konsep



## **2.5.Hipotesis**

H0 : Tidak terdapat hubungan antara Laju Endap Darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis.

H1 : Terdapat hubungan antara Laju Endap Darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis dan Desain Penelitian**

Jenis penelitian yang dilakukan pada penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross-sectional*. Peneliti mengidentifikasi karakteristik setiap variabel penelitian, yaitu nilai Laju Endap Darah (LED) dan derajat keparahan sepsis yakni sepsis dan syok sepsis. Kemudian, peneliti mencari hubungan antara variabel Laju Endap Darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

#### **3.2. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **3.2.1. Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini yaitu pasien yang terdiagnosis sepsis dan syok sepsis berusia  $\geq 18$  tahun dengan kode ICD X: A41.9 di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada periode Januari 2017 hingga Desember 2019.

##### **3.2.2. Sampel Penelitian**

###### **1. Teknik Pengambilan Sampel**

Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampel berupa *consecutive sampling*, yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria



pe elitian dimasukan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu sehingga jumlah pasien yang diperlukan dalam penelitian terpenuhi.

## 2. Besar Sampel

Sampel penelitian berasal dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel penelitian ditentukan dengan mengambil jumlah seluruh populasi yang meruakan pasien sepsis dan syok sepsis berusia  $\geq 18$  tahun dengan skor SOFA  $\geq 2$  di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Dalam penelitian ini peneliti tidak mendapatkan data yang jelas tentang populasi, sehingga untuk menentukan besar sampel menggunakan rumus Lemeshow untuk mengetahui jumlah sampel, maka besar sampel yang digunakan yaitu:

$$n = \frac{Za^2 \times P \times Q}{L^2}$$

Keterangan :

n = jumlah sampel minimal yang diperlukan

Za = nilai standar dari distribusi nilai a = 5% = 1,96

P = prevalensi *outcome*, karna data belum didapatkan maka dipakai 50%

Q = 1- P

L = tingkat ketelitian 10%

Berdasarkan rumus Lemeshow, maka :

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,5 \times 0,5}{(0,1)^2}$$

$$n = 96 \text{ sampel}$$

### **3.2.3. Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu pasien yang terdiagnosis sepsis dan syok sepsis (skor SOFA  $\geq 2$  atau qSOFA  $\geq 2$  ), berusia  $\geq 18$  tahun, serta diperiksa laboratorium Laju Endap Darah (LED).

### **3.2.4. Kriteria Eksklusi**

Kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien dengan skor SOFA  $< 2$  atau qSOFA  $< 2$ , tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium Laju Endap Darah (LED), dan berusia  $< 18$  tahun.

## **3.3. Instrumen Penelitian**

Instrumen penelitian yang digunakan yaitu data sekunder berupa rekam medis pasien sepsis dan syok sepsis di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung, serta hasil pemeriksaan Laju Endap Darah (LED).

## **3.4. Variabel Penelitian**

### **3.4.1. Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah Laju Endap Darah (LED).

### **3.4.2. Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat keparahan sepsis, yakni sepsis dan syok sepsis.

### 3.5. Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dijelaskan pada tabel 2 berikut ini:

**Tabel 5.** Definisi Operasional Variabel Penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Cara ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Pengukuran
Derajat keparahan sepsis	Klasifikasi derajat keparahan sepsis dibagi berdasarkan Surviving Sepsis Campaign 2016. Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang diakibatkan disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Syok sepsis adalah sepsis yang disertai dengan gangguan sirkulasi dan metabolic yang mengancam jiwa (Rhodes et al., 2017)	Observasi rekam medis	Kriteria Surviving Sepsis Campaign 2016	a. Sepsis b. Syok Sepsis	Kategorik
Laju Endap Darah (LED)	Kecepatan pengendapan eritrosit dari suatu sampel darah yang diperiksa dalam suatu alat tertentu yang dinyatakan dalam milimeter(mm) per jam (Kemenkes, 2011)	Observasi rekam medis	Westergren	LED normal: Wanita 0-20 Pria 0 - 15	Numberik

### **3.6. Analisis Data Penelitian**

#### **3.6.1. Analisis Univariat**

Penelitian ini melakukan analisis univariat menggunakan program analisis terkomputerisasi. Analisis univariat ini bertujuan untuk mengidentifikasi karakteristik dari variable penelitian, yakni LED dan keparahan sepsis.

#### **3.6.2. Analisis Bivariat**

Analisis bivariat pada penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan antara dua variabel, yaitu LED dengan derajat keparahan sepsis.

##### **1. Uji Normalitas Data**

Awalnya, peneliti melakukan uji normalitas pada kedua variable untuk menentukan perdistribusian data. Uji normalitas yang digunakan yaitu uji *Kolmogorov Smirnov* karna besar sampel penelitian ini berjumlah  $>50$ . Jika nilai  $p > 0,05$  maka data dinyatakan berdistribusi normal. Apabila sebaran data tidak normal maka transformasikan data.

##### **2. Uji T tidak berpasangan atau uji *Mann-Whitney***

Jika sebaran data normal dan varian sama maka dilakukan uji T tidak berpasangan untuk varian sama. Bila sebaran data normal dan varian berbeda maka digunakan uji T tidak berpasangan untuk varian berbeda. Jika setelah ditransformasikan sebaran data tidak normal maka dilakukan uji *Mann-Whitney*, Alasan peneliti memilih uji statistik tersebut karna variabel yang diteliti berskala numerik-katagorik. Apabila  $p\ value < 0,05$  dan interval

kepercayaan tidak melewati angka nol maka secara statistik terdapat hubungan antar variabel.

### **3.7.Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **3.7.1. Tempat Penelitian**

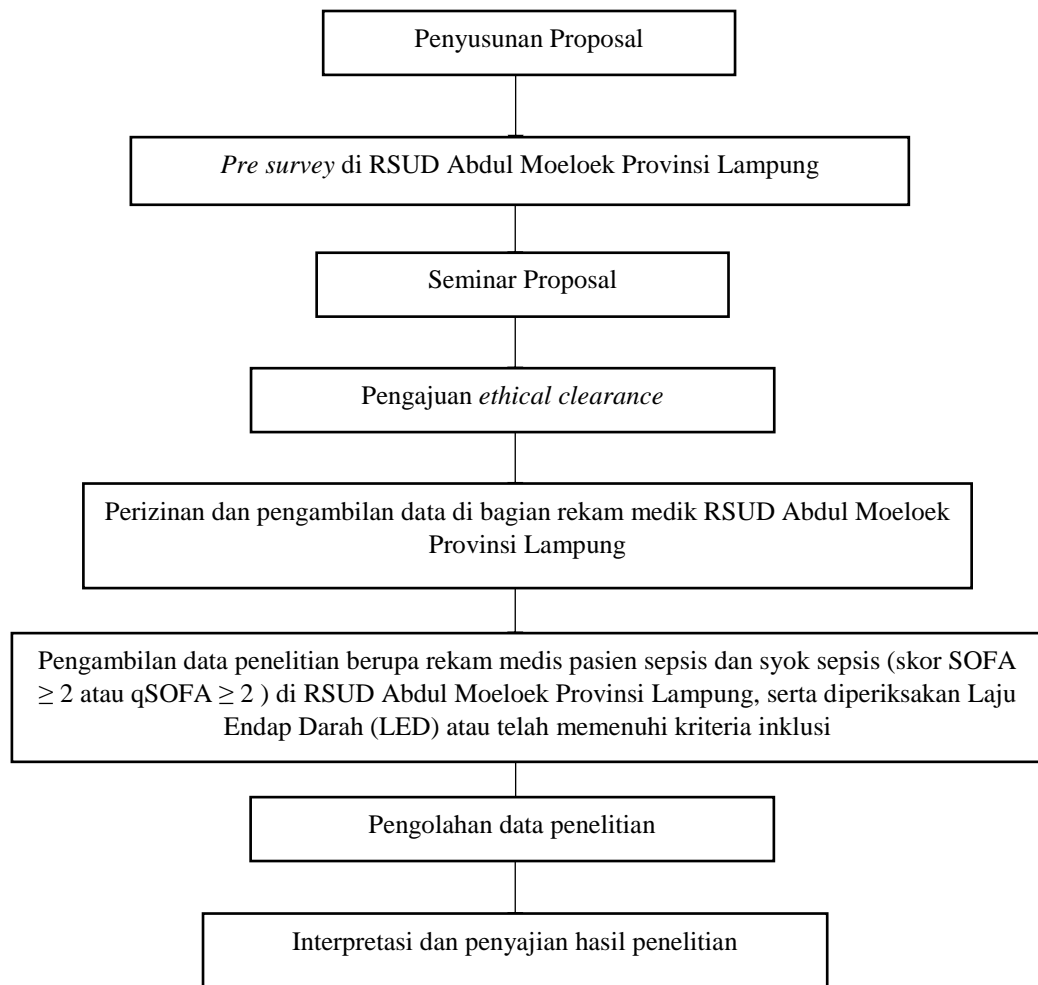
Pengambilan data penelitian dilakukan di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung

#### **3.7.2. Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dari bulan November 2020 – Februari 2021 dengan proses pengambilan data rekam medis pada bulan Januari 2017 – Desember 2019.

### **3.8.Alur Penelitian**

Alur dari penelitian ini dimulai dari penyusunan dan pengusulan proposal, pengurusan izin penelitian dan *ethical clearance*, koordinasi dengan instansi terkait, mencari subjek/informan yang dituju, pengambilan data primer, proses pengolahan data dan analisis data, interpretasi hasil, dan terakhir adalah penyusunan hasil dan pembahasan. Lebih lengkap dapat dilihat pada diagram dibawah ini.



### 3.9. Etika Penelitian

Penelitian ini telah melalui kaji etik dan mendapatkan surat keterangan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 3081/UN26.18/PP.05.02.00/2021.

## **BAB V KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan antara Laju Endap Darah (LED) dengan derajat keparahan sepsis di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### **5.2. Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti memberikan saran bagi beberapa pihak adalah sebagai berikut:

#### **5.2.1. Bagi Peneliti Selanjutnya**

Disarankan untuk menggunakan sampel penelitian yang lebih banyak agar hasil penelitian yang didapatkan lebih baik dari sebelumnya dan menggunakan desain penelitian lain seperti kohort prospektif supaya variabel penelitian dapat dikendalikan oleh peneliti sendiri.

#### **5.2.2. Bagi Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit**

Disarankan untuk bagian instalasi rekam medis untuk lebih memperhatikan kelengkapan data rekam medis pasien baik dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang lainnya, diagnosis, dan lain- lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Burman H, Eka YF, Hikayati. 2017. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian *Sytemic Infammatory Response Syndrome* Di Ruang ICU RSUD Lahat. Jurnal keperawatan sriwijaya, vol 4, no 1.
- Calderon AJ, Wener MH. 2012. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Hosp Med Clin* ;1(3):e313–37.
- Dahlan Sopiudin, M. 2010. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 3. Jakarta : Salemba Medika.
- Desy DS, Antonius H, Pudjiadi, Mulyadi MD, Bambang S, Damayanti R, et al. 2014. Faktor Resiko Yang Berperan Pada Mortalitas Sepsis. *Sari Pediatri*, vol 15, no 5.
- Dong WJ, Seungok L, Myungshin K, Yonggoo K, Seon HW, Woon JL. 2019. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* published by Wiley Periodicals, Inc.
- Esper AM, Mark M, Charmaine AL, Rachel N, David MM, Greg SM. 2006. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Critical Care Medicine*. 34 (10): 2576-2582.
- Frans J, Arif M. 2017. Penatalaksanaan sepsis dan syok septik optimalisasi FASTHUGSBID. Jakarta: PERDICI.
- Gabriel W, MD, MPH, Christoper R, Tainter, MD, Venktesh R, Ramnath MD ,el al. Age-related incidence and outcame of sepsis in California 2008-2015. *J Crit Care*. 62: 212–217.
- Gandasoebrata, R. 2013. Penuntun Laboratorium Klinik (15th ed.). Jakarta: Dian Rakyat.



- Garini, Ardiya. 2009. Perbandingan Hasil Pemeriksaan Laju Endap Darah Cara Westergreen Menggunakan Darah EDTA Tanpa Pengenceran Dengan Cara Otomatik. Palembang : Poltekkes.
- Guntur A. 2014. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing
- Habibah T, Bambang P, Maulydia, Pudji L. 2021. Analisis Sistem Skoring APACHE II dan SOFA Terhadap Outcome di Intensive Care Unit RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Surabaya: Jurnal Anestesiologi Indonesia.
- Irvan., Febyan , 2018. Sepsis dan Tata Laksana Berdasar Guideline Terbaru. Jurnal Anestesiologi Indonesia, Vol (X); No 1.
- Iskandar A, Siska F . 2020. Analisis Hubungan Sequential Organ Failure Assessment (Sofa) Score Dengan Mortalitas Pasien Sepsis. Jurnal Kesehatan Andalas
- Kemenkes. 2011. Pedoman Interpretasi Data Klinik. Jakarta : Kemenkes. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Mashid TT, Shanin B, Mitra B, Maryam L. 2013. Serum Inflammatory Markers in the Elderly: Are They Useful in Differentiating Sepsis from SIRS?. Acta Medica Iranica, Vol. 52; No. 6
- Mayr FB, Yende S, Angus DC. 2013. Epidemiology of severe sepsis. Virulence.5(1): 4-11
- Melamed A, Sorvillo FJ. 2009. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. Crit Care ; 13:R28
- Munford, R.S. 2008. Severe Sepsis and Septic Shock. In: Fauci et al., ed. Harrison, s Principles of Internal Medicine. 17th ed. USA: Mc Graw Hill, 1695-1702.
- Nazarudin M. 2019. Pengaruh Getara Centrifuge Terhadap Hasil Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED). Jlabmed Vol 3 No 1.
- Nonik R, Purva M, Satyapriya S, Babita G, Sanjeev B, Mahesh CM. 2013. Procalcitonin as a Predictor of Sepsis and Outcome in Severe Trauma Patients: A Prospective Study. Journal of Laboratory Physicians :Vol 5

- Norman DC. 2016. Clinical features of infection in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. 32 (3): 433-441.
- Nugraha Gilang. 2015. *Panduan Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Dasar*.
- Nur EI, Taner Y, Habip G, Funda S, Damet A, Naciye D, Osman Y. 2017. Could Neutrophil CD64 Expression Be Used as a Diagnostic Parameter of Bacteremia in Patients with Febrile Neutropenia?. *Turk J Hematol* ;34:167-173
- Prayogo et al . 2011. Hubungan antara Faktor Risiko Sepsis Obstetri dengan Kejadian Sepsis Berat dan Syok Sepsis. *Journal Unair*.
- Purwanto S,D ., Astrawinata W.A. 2018. Mekanisme Kompluks Sepsis dan Syok Septik. *Jurnal Biomedik (JBM)*, Vol (10) :No 3.
- Rheza NT, Diana CL, Lucky K. 2016. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Desember 2014 – November 2015. *Jurnal e-Clinic(Eci)*, vol 4, no 1.
- Rhodes A, et all. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guideline for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Ccmjournal*, Vol (45);No 3
- Santoso D W, Nainggolan L. 2017. *Antimicrobials Usage In Clinical Practice : Strategy to Combat Infectious Agent*. Jakarta Antimicrobial Update (JADE) : InternaPublishing
- Shinta DK, Shirly K, Hesty UR, Ahmad S. 2020. Analisis Faktor Resiko Yang Mempengaruhi Outcame Pasien Sepsis Di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati. *Scientia J. Far, kes*, vol 10, no 1
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *The Jama Net* ;315(8):801-810
- Sukarmin M . 2019. Perbandingan Hasil Pengukuran Laju Endap Darah Dengan Metode Manual dan Automatic. *Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS. Dr. Soetomo Vol.5 No.1*.

Vincent JL, Yasser S, Charles LS, Marco VR, Konrad R, Herwing G, et al. 2006. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*. 34(2) :344-353.

Yumna T, I Gusti A, Siti Z. 2021. Hubungan Nilai Laju Endap Darah (LED) dengan Kadar *C-Reactive Protein (C-RP)* pada Pasien Positif Covid-19. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 10(3).