

9-30-2022

Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis Study

Fahri Ahmad Baihaqi

RSUD Serui, Kabupaten Kepulauan Yapen, Papua, fahribaihaqi@gmail.com

Dinda Olinda Delarosa

RSUP dr. Sitanala, Tangerang, Banten

Rezki Ramadhan

Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>

Recommended Citation

Baihaqi, Fahri Ahmad; Delarosa, Dinda Olinda; and Ramadhan, Rezki (2022) "Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis Study," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: No. 3, Article 4.

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/4>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Rasio Laktat/Albumin sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien dengan Sepsis dan Syok Sepsis: Studi Meta-Analisis

Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis Study

Fahri Ahmad Baihaqi¹, Dinda Olinda Delarosa², Rezki Ramadhan³

¹RSUD Serui, Kabupaten Kepulauan Yapen, Papua

²RSUP dr. Sitanala, Tangerang, Banten

³Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta

Korespondensi:

Fahri Ahmad Baihaqi, RSUD Serui, Jln. Wainakawini, Serui, Kabupaten Kepulauan Yapen, Papua. Email: fahribaihaqi@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Rasio laktat/albumin merupakan suatu penanda inflamasi yang telah banyak digunakan dan disarankan sebagai prediktor mortalitas pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Namun demikian, hasil yang didapatkan inkonsisten. Meta-analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi apakah nilai prognostik rasio laktat/albumin dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis.

Metode. Protokol penelitian didaftarkan dengan PROSPERO (CRD42021286242). Pencarian literatur dilakukan menggunakan PubMed, Ovid EMBASE, Ovid MEDLINE, SCOPUS, dan Web of Sciences untuk menelusuri seluruh studi yang mengevaluasi hubungan antara rasio laktat/albumin dengan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Meta-analisis dilakukan untuk menyintesis *standardized mean difference* (SMD) gabungan rasio laktat/albumin dan *odds ratio* (OR) gabungan antara rasio laktat/albumin dan mortalitas dengan interval kepercayaan (IK) 95%. Heterogenitas dinilai menggunakan I^2 . Penilaian bias publikasi dilakukan secara kuantitatif dengan uji Egger. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak Stata versi 16.

Hasil. Sebanyak tujuh studi ($n=10.264$ pasien) diidentifikasi dan diikutsertakan dalam meta-analisis. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal memiliki rerata rasio laktat/albumin yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien yang hidup (*random-effects model*; SMD 1,47; IK 95% 0,91-2,04; $p < 0,001$). Selain itu, rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis (*fixed-effects model*; OR 1,49 (IK 95% 1,37-1,62); $p < 0,001$).

Kesimpulan. Rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis sehingga rasio laktat/albumin dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai penanda prediktor dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis.

Kata Kunci: Meta-analisis, mortalitas, rasio laktat/albumin, sepsis, syok sepsis.

ABSTRACT

Introduction. The lactate/albumin ratio is an inflammatory biomarker that has been widely used and suggested as a predictor of mortality in patients with sepsis and septic shock. However, the results are inconsistent. This meta-analysis aimed to evaluate the prognostic value of lactate/albumin ratio as a predictor of mortality in patients with sepsis and septic shock.

Methods. The study protocol was registered with PROSPERO (CRD42021286242). A literature search was performed using PubMed, Ovid EMBASE, Ovid MEDLINE, SCOPUS, and Web of Sciences to find all studies evaluating the association between lactate/albumin ratio and mortality in patients with sepsis and septic shock. Meta-analysis was performed to synthesize the overall Standardized Mean Difference (SMD) of the lactate/albumin ratio and the pooled Odds Ratio (OR) for mortality with 95% confidence intervals (95% CI). Heterogeneity was assessed using I^2 . Publication bias was assessed quantitatively with Egger's test. Analysis was performed using Stata version 16.

Results. Seven studies ($n=10,264$ patients) were included in the meta-analysis. The meta-analysis results showed that non-survivor had a higher lactate/albumin ratio than survivor (*random-effects model*; SMD 1.47; 95% CI 0.91-2.04; $p < 0.001$). Higher lactate/albumin ratio was associated with an increased mortality in sepsis and septic shock patients (*fixed-effects model*; OR 1.49 (95% CI 1.37-1.62); $p < 0.001$).

Conclusions. High lactate/albumin ratio was associated with mortality in sepsis and septic shock patients. Thus, lactate/albumin ratio can be used as a predictor biomarker in predicting mortality for sepsis and septic shock patients.

Keywords: Lactate/albumin ratio, meta-analysis, mortality, sepsis, septic shock.

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan penyakit dengan prognosis yang buruk dan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara maju maupun negara berkembang. Meskipun telah terdapat kemajuan dalam pengobatan sepsis dalam beberapa dekade terakhir, tetapi penyakit ini menyebabkan sekitar delapan juta kematian setiap tahun di seluruh dunia dengan angka mortalitas yang tinggi sekitar 30% pada sepsis hingga 50% pada syok sepsis.¹⁻³ Identifikasi diagnosis sepsis yang terlambat dan tata laksana yang tidak optimal merupakan salah satu penyebab tingginya angka kematian pada sepsis.³ Meskipun telah banyak penanda klinis yang telah diteliti untuk memprediksi mortalitas pada sepsis dan syok sepsis,^{4,5} tetapi hanya sedikit yang saat ini diimplementasikan dalam praktik klinis karena kompleksitas dan heterogenitas dari sepsis.⁶ Oleh karena itu, identifikasi penanda prediktif yang mampu memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis merupakan hal yang sangat dibutuhkan untuk memperbaiki prognosis pasien.^{6,7}

Di antara penanda yang banyak digunakan, telah diketahui bahwa laktat dan albumin memiliki hubungan dengan mortalitas pada sepsis dan syok sepsis.⁸ Rhodes, dkk.⁹ melaporkan bahwa kadar laktat yang tinggi berhubungan dengan derajat keparahan dan mortalitas pada pasien sepsis. Albumin adalah protein fase akut negatif, yaitu protein yang konsentrasinya menurun sebagai respons terhadap inflamasi.¹⁰ Inflamasi akibat sepsis dapat mengganggu permeabilitas vaskular sehingga menyebabkan kebocoran dan albumin keluar dari kompartemen intravaskular sehingga menyebabkan penurunan albumin.¹¹ Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan albumin berhubungan dengan mortalitas pada pasien sepsis.^{12,13}

Beberapa faktor lain selain sepsis juga dapat memengaruhi kadar laktat dan albumin. Kadar laktat dapat dipengaruhi oleh berbagai kondisi seperti penurunan eliminasi laktat akibat gangguan ginjal atau hati dan peningkatan glikolisis.¹⁴ Selain itu, kadar laktat juga dapat dipengaruhi oleh penggunaan obat jenis tertentu.¹⁵ Kadar albumin juga dipengaruhi oleh status nutrisi, inflamasi kronis, dan gangguan hati.¹⁶ Dengan demikian, memprediksi mortalitas dengan hanya menggunakan kadar laktat atau albumin saja mungkin memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, kombinasi laktat dan albumin sebagai rasio laktat/albumin dinilai sebagai prediktor yang lebih baik karena kombinasi kedua parameter tersebut dapat meningkatkan nilai prediktif dibandingkan dengan laktat atau albumin saja.^{17,18}

Sistem skoring telah banyak digunakan dalam

mengevaluasi tingkat keparahan penyakit dan prognosis pasien dengan sepsis dan syok sepsis, seperti skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2* (APACHE-2) atau *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Erdogan, dkk.⁷ melaporkan bahwa rasio laktat/albumin memiliki nilai prediktif yang tidak jauh berbeda dengan skor APACHE-2 dan SOFA dalam memprediksi mortalitas pasien dengan sepsis atau syok sepsis. Oleh karena itu, rasio laktat/albumin mungkin dapat digunakan sebagai prediktor alternatif dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis jika sistem skoring tersebut tidak dapat dilakukan. Selain itu, penanda ini memiliki beberapa kelebihan yaitu dapat dilakukan dengan cepat, murah, praktis, dan dapat digunakan pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan gangguan ginjal atau hati. Hal tersebut membuat penanda ini menarik untuk diimplementasikan dalam praktik klinis.^{7,19}

Beberapa studi telah mengevaluasi peran rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Namun, terdapat inkonsistensi pada hasil penelitian-penelitian tersebut, yaitu beberapa penelitian menunjukkan bahwa rasio laktat-albumin merupakan penanda prediktor mortalitas pada pasien sepsis atau syok sepsis, tetapi penelitian lain menunjukkan hasil yang bertentangan.²⁰⁻²² Secara umum, terjadinya perbedaan hasil antarstudi tersebut dikaitkan dengan beberapa faktor, seperti perbedaan *cut-off* rasio laktat/albumin, karakteristik sampel, ukuran sampel, dan parameter perancu lainnya. Oleh karena itu, perlu dilakukan meta-analisis untuk mendapatkan suatu kesimpulan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan jumlah subjek yang lebih besar.

Meta-analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi peran rasio laktat/albumin sebagai prediktor dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Diharapkan hasil meta-analisis ini dapat membantu klinisi dalam mengidentifikasi pasien sepsis dengan risiko tinggi dan menentukan prognosis pada pasien sepsis dan syok sepsis. Dengan demikian, tata laksana yang tepat dan adekuat dapat diberikan sehingga dapat menurunkan angka mortalitas sepsis dan syok sepsis.

METODE

Protokol penelitian ini dilakukan dan dilaporkan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Protokol penelitian ini telah terdaftar di PROSPERO (CRD42021286242). Persetujuan komite etik tidak diperlukan untuk penelitian ini karena penelitian ini merupakan tinjauan terhadap literatur yang telah diterbitkan.

Pencarian literatur secara sistematis dilakukan pada 9 Oktober 2021 oleh tiga *reviewer* menggunakan *database* elektronik, yaitu *PubMed*, *Ovid EMBASE*, *Ovid MEDLINE*, *SCOPUS*, dan *Web of Sciences*. Pencarian literatur menggunakan *PubMed* dengan kata kunci ((*Sepsis*) OR (*Septic Shock*) OR (*Septic*)) AND ((*lactate albumin ratio*) OR (*lactate/albumin ratio*) OR (*lactate-to-albumin ratio*)) AND ((*Mortality*) OR (*Death*) OR (*Non-survivor*)) dan *Ovid EMBASE*, *Ovid MEDLINE*, *SCOPUS*, dan *Web of Sciences* dengan kata kunci “*Sepsis*” OR “*Septic shock*” OR “*Septic*” AND “*Lactate/albumin ratio*” OR “*Lactate-to-albumin ratio*” OR “*L/A ratio*” AND “*Mortality*” OR “*Death*” OR “*Non-survivor*”. Pencarian dilakukan terhadap seluruh studi dengan bahasa Inggris yang diterbitkan sejak 1 Januari 2011 hingga 9 Oktober 2021. Selain itu, pencarian secara manual dengan teknik sitasi *forward tracing* dan *backward tracing* dari studi yang relevan juga dilakukan untuk mendapatkan artikel tambahan.

Studi dipilih berdasarkan pedoman PRISMA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi: (1) studi prospektif atau retrospektif, (2) studi yang mengevaluasi peran rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan sepsis atau syok sepsis, (3) studi yang mencantumkan informasi nilai rasio laktat/albumin, (4) studi yang diterbitkan dalam bahasa Inggris. Sedangkan, kriteria eksklusi meliputi: (1) studi yang melibatkan neonatus atau pediatrik, (2) duplikat, (3) buku, surat non-penelitian, abstrak konferensi, korespondensi, artikel ulasan, editorial, atau komentar. Seluruh artikel yang diperoleh dari pencarian literatur diekspor ke manajer referensi *EndNote* 20. Setelah artikel duplikasi diekklusi, tiga *reviewer* melakukan penyaringan judul dan abstrak terhadap artikel yang tersisa. Kemudian, artikel yang tersisa disaring untuk teks lengkapnya berdasarkan kriteria kelayakan.

Data dari studi yang diikutsertakan diekstraksi oleh dua *reviewer*. Data ini meliputi: nama penulis pertama, tahun publikasi, lokasi penelitian, desain penelitian, jumlah sampel meninggal dan hidup, luaran, dan rerata [simpang baku (SB)] atau median [rentang interkuartil (RIK)] rasio laktat/albumin. Selain itu, untuk studi yang melakukan analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC), kami mengekstrak data berikut: nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin, spesifisitas, sensitivitas, dan *Area Under the Curve* (AUC). Kualitas setiap studi dinilai dengan skor *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) oleh dua *reviewer*. Studi dengan skor ≥ 7 dianggap memiliki risiko bias yang rendah, skor 4-6 memiliki risiko bias yang tinggi, dan skor < 4 sebagai risiko bias yang sangat tinggi.²³ Perbedaan pada skor penilaian diselesaikan dengan diskusi untuk mencapai

kesepakatan.

Penilaian bias publikasi pada penelitian ini dilakukan secara kuantitatif dengan uji Egger oleh karena *funnel plots* tidak dapat digunakan ketika studi yang diikutsertakan kurang dari 10.²⁴ Uji Egger dinilai sebagai metode yang lebih objektif untuk mengidentifikasi bias publikasi dibandingkan *funnel plots* yang subjektif.²⁵ Bias publikasi muncul jika uji Egger menghasilkan nilai $p < 0,1$.²⁶

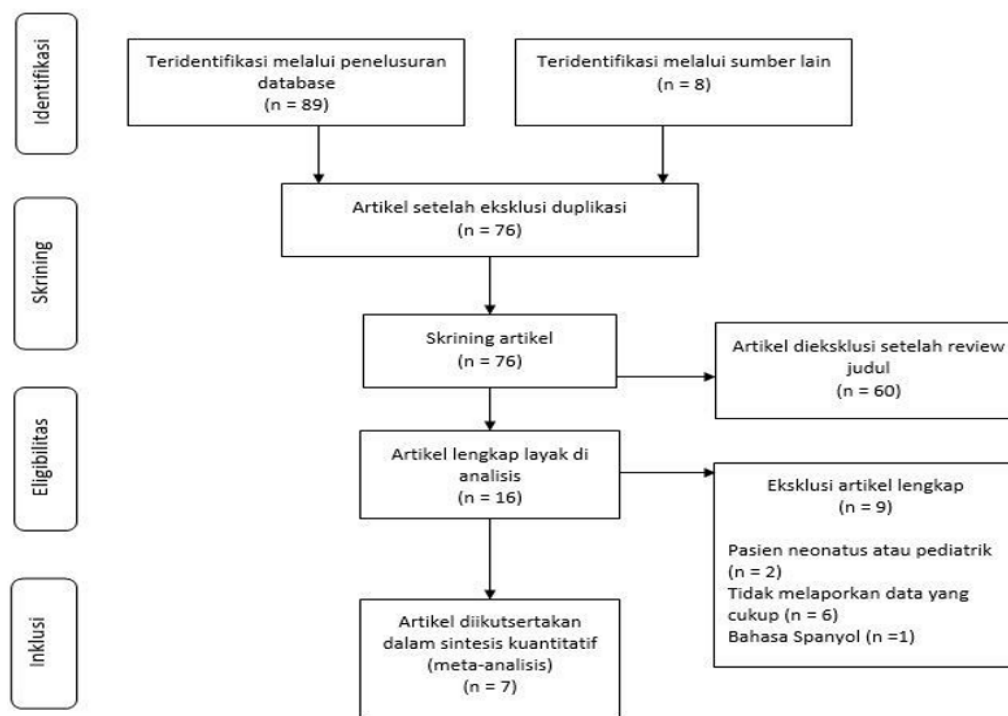
Analisis statistik dilakukan dengan *Stata* versi 16. Variabel kontinu yang dilaporkan sebagai median dengan rentang interkuartil (RIK) diubah terlebih dahulu menjadi rerata dan simpangan baku (SB) sebelum dilakukan analisis menggunakan metode konversi oleh Hozo, dkk.²⁷ *Standardized Mean Difference* (SMD) digunakan untuk mengakomodasi perbedaan dalam teknik pengukuran rasio laktat/albumin di berbagai studi. Dalam penelitian ini, SMD dan interval kepercayaan 95% (IK 95%) digunakan untuk mengevaluasi perbedaan rerata rasio laktat/albumin di antara subjek di berbagai studi. *Odds Ratio* (OR) dan IK 95% digunakan untuk memperkirakan nilai prognostik rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas secara kuantitatif pada pasien sepsis atau syok sepsis, dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Nilai *I-squared* (I^2) $> 50\%$ atau nilai $p < 0,05$ menunjukkan heterogenitas yang signifikan secara statistik.²⁸ Penggunaan model analisis *fixed-effect model* atau *random-effect model* ditentukan berdasarkan hasil uji heterogenitas. Dalam penelitian ini, untuk memperoleh nilai gabungan SMD dan OR digunakan *random-effect model* (metode DerSimonian-Laird) jika $I^2 \geq 50\%$ atau nilai $p < 0,05$, sedangkan *fixed-effect model* (metode Mantel-Haenszel) digunakan jika $I^2 < 50\%$ atau nilai $p > 0,05$.

HASIL

Terdapat 89 artikel yang teridentifikasi dari pencarian *database* elektronik dan delapan artikel tambahan yang teridentifikasi dari pencarian melalui sumber lain. Setelah mengeklusi artikel duplikat, dilakukan skrining judul dan abstrak terhadap 76 artikel. Hasil akhir didapatkan tujuh artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan diikutsertakan dalam meta-analisis. Deskripsi hasil pencarian, ulasan, dan alasan eksklusi disajikan pada Gambar 1.

Meta-analisis ini mengikutsertakan tujuh studi yang terdiri dari 10.264 pasien yang di antaranya terdapat 2.795 pasien yang meninggal.^{18,20,21,29,32} Lima studi merupakan studi retrospektif,^{18,20,21,29,32} sedangkan dua studi merupakan studi prospektif.^{30,31} Empat studi melakukan pengukuran rasio laktat/albumin pada saat waktu masuk rumah sakit,^{18,20,21,32} sedangkan tiga studi mengukur rasio laktat/albumin pada saat masuk ICU.²⁹⁻³¹ Skor *Newcastle Ottawa*



Gambar 1. Diagram alir PRISMA

Tabel 1. Karakteristik studi yang diikutsertakan

Studi	Tahun	Lokasi studi	Jenis studi	Kelompok	Sampel (n)	Rasio laktat/albumin , Rerata (SB) atau median (RIK)	Luaran	Skor NOS
Bou Chebl, dkk. ¹⁸	2020	Lebanon	Retrospektif	Hidup	575	1,20 (1,03)	Mortalitas	7
				Meninggal	806	1,93 (1,63)		
Cakir, dkk. ²⁹	2021	Turki	Retrospektif	Hidup	651	0,44 (0,10–2,45)	Mortalitas	8
				Meninggal	485	1,27 (0,35–5,82)		
Gharipour, dkk. ²⁰	2020	Amerika Serikat	Retrospektif	Hidup	5364	0,8 (0,6)	Mortalitas	7
				Meninggal	1050	1,5 (1,4)		
Makram, dkk. ³⁰	2020	Mesir	Prospektif	Hidup	50	17,01 (6,77)	Mortalitas	5
				Meninggal	50	42,09 (23,60)		
Mishra, dkk. ³¹	2018	India	Prospektif	Hidup	46	1,67 (0,24)	Mortalitas	7
				Meninggal	34	2,46 (0,34)		
Shin, dkk. ²¹	2018	Korea Selatan	Retrospektif	Hidup	733	1,0 (0,6-1,7)	Mortalitas	8
				Meninggal	213	1,7 (1-3,0)		
Yucel, dkk. ³²	2021	Turki	Retrospektif	Hidup	50	0,86 (1,19)	Mortalitas	4
				Meninggal	157	1,61 (1,64)		

RIK= rentang interkuartil; SB= simpangan baku; NOS= Newcastle Ottawa Scale

Scale (NOS) berkisar antara 4-8, berdasarkan hasil skor tersebut teridentifikasi bahwa terdapat dua studi memiliki risiko bias yang tinggi,^{30,32} sedangkan lima studi memiliki risiko bias yang rendah.^{18,20,21,29,31} Terdapat tiga studi yang melakukan analisis regresi logistik dan melaporkan nilai OR antara rasio laktat/albumin dan mortalitas pada pasien sepsis atau syok sepsis.^{18,21,29} Seluruh studi menunjukkan bahwa kelompok pasien yang meninggal memiliki rerata rasio laktat/albumin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien yang hidup. Karakteristik dari studi yang diikutsertakan ditunjukkan pada Tabel 1.

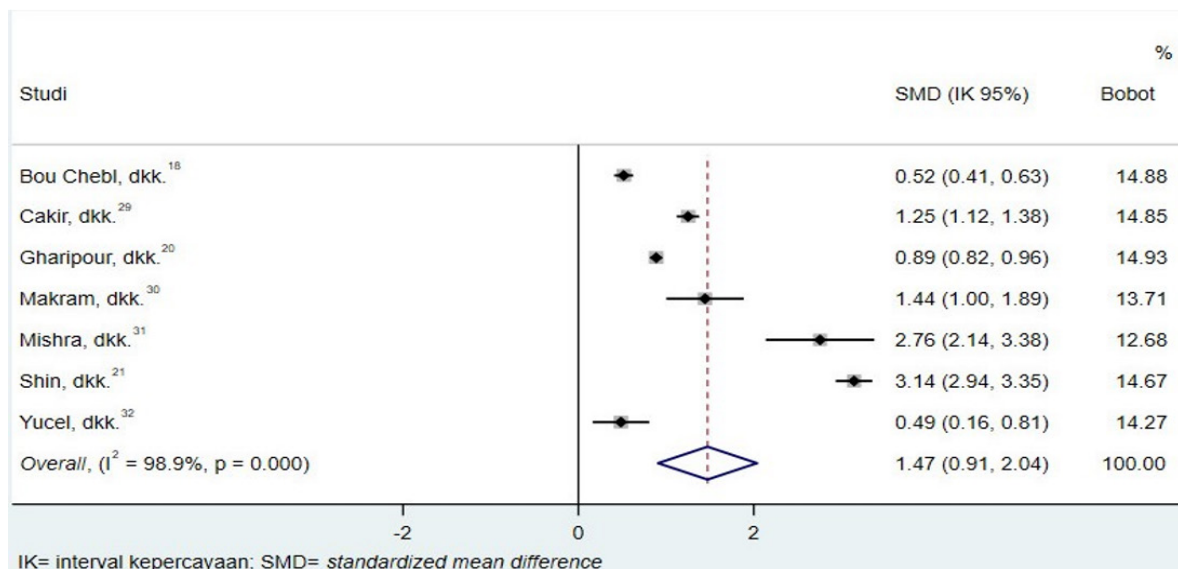
Lima dari tujuh studi yang diikutsertakan melakukan analisis ROC untuk menetapkan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas. Dalam menentukan nilai *cut-off* optimal, lima studi menggunakan berbagai nilai *cut-off* yang bervariasi dengan rentang antara 0,71 hingga 1,32 untuk memprediksi mortalitas.^{18,20,21,29,32} Nilai *cut-off* optimal, AUC, sensitivitas, dan spesifisitas dari kelima studi disajikan pada Tabel 2.

Tujuh studi yang terdiri dari 10.264 pasien dengan sepsis dan syok sepsis mengevaluasi perbandingan rasio laktat/albumin antara pasien yang meninggal dengan

Tabel 2. Studi yang melakukan analisis ROC

Studi	Luaran	Nilai cut-off optimal rasio laktat/albumin	AUC	IK 95%	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Bou Chebl, dkk. ¹⁸	Mortalitas	1,22	0,67	0,63–0,70	59	62
Cakir, dkk. ²⁹	Mortalitas	0,71	0,86	0,84-0,88	89	78
Gharipour, dkk. ²⁰	Mortalitas	1,01	0,69	0,67-0,70	47	78
Shin, dkk. ²¹	Mortalitas	1,32	0,69	0,64-0,73	66	62
Yucel, dkk. ³²	Mortalitas	0,77	0,69	0,60-0,77	66	58

AUC= area under the curve; IK= interval kepercayaan



Gambar 2. Forest plot rasio laktat/albumin pada pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal dan hidup

pasien yang hidup.^{18,20,21,29-32} Hasil meta-analisis yang mengevaluasi rerata rasio laktat/albumin antara pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal dengan pasien yang hidup disajikan dalam bentuk forest plot pada Gambar 2. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa pasien yang meninggal memiliki rerata rasio laktat/albumin yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang hidup dengan SMD gabungan sebesar 1,47 (random-effects model; IK 95%=0,91-2,04; p <0,001). Hasil uji heterogenitas menunjukkan I² 98,9% dengan nilai p <0,001 yang menunjukkan bahwa variasi antarpelitian ini adalah heterogen (bervariasi). Hasil uji Egger menunjukkan tidak ada bias publikasi (p=0,128).

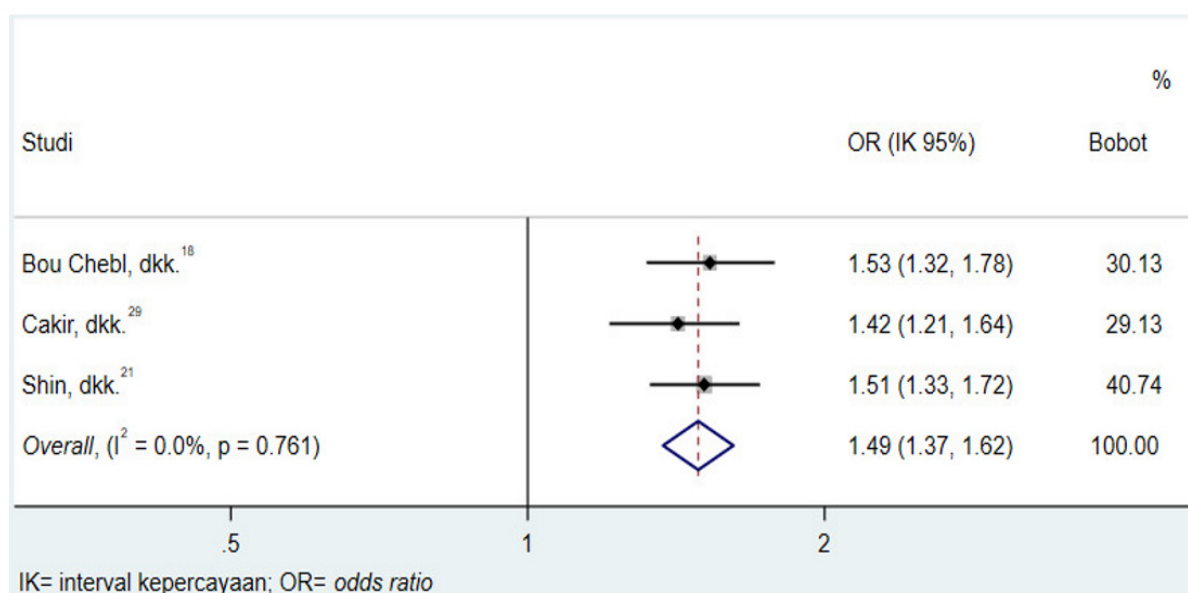
Tiga studi yang terdiri dari 3.463 pasien mengevaluasi nilai prognostik rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis atau syok sepsis.^{18,21,29} Hasil meta-analisis yang mengevaluasi hubungan antara rasio laktat/albumin dan mortalitas pada pasien sepsis atau syok sepsis disajikan dalam bentuk forest plot pada Gambar 3. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan OR gabungan sebesar 1,49 (IK 95% 1,37-1,62; p <0,001). Hasil uji heterogenitas menunjukkan I² sebesar 0,0%

dengan nilai p=0,761, sehingga hal ini menunjukkan bahwa tidak ditemukan heterogenitas di antara studi yang diikutsertakan. Uji Egger juga menunjukkan tidak ada bias publikasi (p=0,997).

DISKUSI

Dengan kejadian kasus sepsis dan syok sepsis yang masih terus meningkat dan angka mortalitas yang masih tinggi, banyak hal yang harus dilakukan untuk mengatasi hal tersebut. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan identifikasi dan memprediksi mortalitas secara dini pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan risiko tinggi. Jika mortalitas pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis dapat diprediksi secara dini, maka tata laksana yang adekuat dapat dilakukan dan diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas.³

Sistem penilaian seperti skor APACHE II dan SOFA memang telah diimplementasikan dalam praktik klinis untuk menilai derajat keparahan dan prognosis pada pasien sepsis dan syok sepsis.⁷ Namun, kedua sistem penilaian tersebut memiliki keterbatasan, salah satunya adalah tidak dapat diimplementasikan pada fasilitas kesehatan dengan sumber daya medis yang terbatas. Hal ini mengingat keduanya sangat bergantung pada



Gambar 3. Forest plot hubungan antara rasio laktat/albumin dan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis

pemeriksaan laboratorium lanjutan, seperti pemeriksaan elektrolit serum dan pH arteri. Oleh karena itu, dibutuhkan penanda prediktif alternatif yang lebih sederhana yang mampu memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis, salah satu penanda tersebut adalah rasio laktat/albumin.

Beberapa penelitian telah menyelidiki kegunaan rasio laktat/albumin sebagai penanda prognostik mortalitas pada sepsis.^{18,21,22,29} Namun, hasil tersebut tidak konsisten karena tidak semua studi memberikan hasil yang sama. Studi oleh Rahajeng, dkk.²² menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin tidak dapat dijadikan sebagai prediktor mortalitas pada sepsis dan syok sepsis. Perbedaan hasil penelitian bisa terjadi karena beberapa penyebab, seperti perbedaan *cut-off* rasio laktat/albumin yang digunakan, sebab hingga saat ini belum ada konsensus untuk menetapkan nilai *cut-off* yang optimal, waktu pengambilan sampel, nilai referensi standar, jumlah sampel yang diikutsertakan, jenis studi, lokasi studi, karakteristik pasien meliputi usia, ras, dan jenis kelamin, komorbiditas pasien, dan derajat keparahan infeksi.^{22,29}

Kami melakukan meta-analisis terhadap tujuh studi yang mengevaluasi peran rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa rerata rasio laktat/albumin pada pasien sepsis atau syok sepsis yang meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien yang hidup dan terdapat hubungan yang signifikan antara rasio laktat/albumin yang meningkat dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Hasil ini menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis.

Pada keadaan sepsis dan syok sepsis, terjadi peningkatan kadar laktat yang disebabkan karena peningkatan metabolisme anaerob akibat perfusi jaringan yang tidak adekuat dan gangguan proses glukoneogenesis.³³ Selain itu, peningkatan kadar laktat pada sepsis juga dapat disebabkan karena stimulasi katekolamin yang berlebihan sehingga meningkatkan aktivitas enzim Na-K-ATPase. Hal tersebut menyebabkan peningkatan produksi piruvat sehingga terjadi peningkatan kadar laktat.³⁴ Mikkelsen, dkk.³⁵ dan Oh, dkk.³⁶ melaporkan bahwa peningkatan kadar laktat berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien syok sepsis.

Pengukuran kadar laktat tunggal memiliki beberapa keterbatasan. Kadar laktat dapat meningkat karena peningkatan produksi laktat, penurunan clearance laktat, atau kombinasi dari kedua faktor tersebut.¹⁵ Kadar laktat yang tinggi dapat disebabkan oleh beberapa kondisi lain, termasuk trauma, luka bakar, henti jantung, ketoasidosis diabetikum, penggunaan metformin, kejang, gangguan hati, defisiensi tiamin, gangguan ginjal, aktivitas otot yang berlebihan, dan inhalasi asap.²⁰ Oleh karena itu, pengukuran laktat tunggal memiliki keterbatasan dan sulit mengandalkan kadar laktat tunggal untuk prognostik.¹⁸

Selain laktat, kadar albumin juga dapat menjadi indikator inflamasi sistemik.³⁷ Arnau-Barrés, dkk.³⁸ dan Artero, dkk.³⁹ menunjukkan bahwa albumin adalah penanda prediktor mortalitas pada pasien sepsis. Magnussen, dkk.⁴⁰ melaporkan bahwa penurunan kadar albumin karena bakteremia dan infeksi berhubungan dengan prognosis yang buruk. Ada beberapa mekanisme yang menjelaskan bagaimana hipalbuminemia berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien

dengan sepsis. Pada sepsis terjadi pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan, sitokin seperti interleukin dan TNF- α dapat menurunkan kadar albumin serum melalui berbagai mekanisme, seperti memodulasi ekspresi gen, katabolisme albumin, dan kebocoran kapiler.^{41,42}

Sepsis menyebabkan kerusakan oksidatif, hipoksia, dan iskemia jaringan. Oleh karena target protein utama dari stres oksidatif adalah albumin, maka stres oksidatif akibat sepsis dapat menyebabkan peningkatan katabolisme albumin sehingga terjadi penurunan kadar albumin.⁴³ Seluruh mekanisme ini kemungkinan besar berkontribusi pada penurunan kadar albumin dan peran prognostik albumin pada pasien sepsis. Namun, penyakit kronis dan suplemen asam amino dapat memengaruhi kadar albumin. Albumin disintesis oleh hati, akibatnya gangguan pada hati dapat mengganggu sintesis albumin sehingga menurunkan kadar albumin. Karena kadar albumin dipengaruhi oleh berbagai faktor selain sepsis, maka penggunaan albumin tunggal sebagai prediktor mortalitas mungkin memiliki nilai prognostik yang terbatas.²¹

Oleh karena laktat dan albumin masing-masing mampu memprediksi mortalitas, maka kombinasi keduanya sebagai rasio laktat/albumin diharapkan dapat memberikan nilai prognostik yang lebih baik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan kadar laktat atau albumin saja sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis atau syok sepsis.^{18,20,21,29-32} Oleh karena itu, klinisi dapat mempertimbangkan untuk menggunakan rasio laktat/albumin dibandingkan laktat atau albumin saja sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis.

Meskipun sudah banyak studi yang mempublikasikan berbagai variasi nilai *cut-off* optimal untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis, tetapi hingga kini belum ada konsensus yang menetapkan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin untuk dapat diimplementasikan dalam praktik klinis, terutama untuk keadaan sepsis dan syok sepsis. Dalam menentukan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin, lima studi menggunakan berbagai variasi nilai *cut-off* rasio laktat/albumin antara 0,71 hingga 1,32 untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis (Tabel 2).

Terdapatnya variasi pada nilai *cut-off* optimal yang digunakan antara tiap studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis ini. Namun, jumlah studi pada setiap nilai *cut-off* tidak cukup memadai untuk dapat dilakukan analisis subgroup dengan berbagai titik potong untuk menghasilkan nilai *cut-off* yang optimal. Variabilitas pada nilai *cut-off* ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor,

seperti perbedaan tempat perawatan (ICU atau IGD), jenis pengujian, waktu pengukuran laktat dan albumin, dan karakteristik pasien seperti usia, jenis kelamin, ras, dan komorbiditas pasien.

Dengan demikian, meta-analisis ini tidak dapat menentukan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Menentukan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin merupakan hal yang sangat penting agar penanda ini dapat digunakan dalam praktik klinis. Untuk itu, diperlukan studi prospektif lanjutan untuk mengidentifikasi dan memvalidasi nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin untuk memprediksi mortalitas.

Hasil meta-analisis kami menunjukkan terdapat heterogenitas yang signifikan pada nilai gabungan SMD. Upaya untuk mengidentifikasi sumber heterogenitas menggunakan meta-regresi tidak dapat dilakukan karena jumlah studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis ini sedikit. Higgins, dkk.²⁶ melaporkan bahwa disarankan minimal terdapat sepuluh studi dalam meta-analisis agar dapat dilakukan meta-regresi. Oleh karena itu, meta-regresi tidak dapat dilakukan pada meta-analisis ini. Sumber heterogenitas dalam studi ini mungkin disebabkan oleh perbedaan karakteristik studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis, yaitu klinis pasien (usia, jenis kelamin, dan komorbiditas), nilai *cut-off* yang digunakan antarstudi, lokasi studi, jenis studi, jumlah sampel, dan jumlah studi yang diikutsertakan sedikit.

Sepengetahuan kami, penelitian ini adalah penelitian meta-analisis pertama yang menggambarkan nilai prognostik rasio laktat/albumin sebagai prediktor dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Studi ini mempertimbangkan adanya inkonsistensi antara hasil penelitian-penelitian sebelumnya, yaitu terdapat perbedaan mengenai peran rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis. Hasil meta-analisis ini mungkin dapat membantu klinisi untuk mempertimbangkan menggunakan rasio laktat/albumin sebagai penanda alternatif dalam mengidentifikasi pasien sepsis yang berisiko tinggi agar dapat memberikan tata laksana yang adekuat sehingga dapat menurunkan angka mortalitas pada sepsis dan syok sepsis.

Terdapat beberapa keterbatasan pada meta-analisis ini. Pertama, perlu dipertimbangkan terdapat risiko bias heterogenitas pada penelitian ini karena ditemukan heterogenitas yang signifikan di antara studi yang disertakan. Kedua, studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis ini sedikit sehingga tidak cukup untuk melakukan analisis meta-regresi sehingga tidak mampu untuk mencari

penyebab heterogenitas. Ketiga, sebagian besar penelitian yang diikutsertakan dalam meta-analisis kami merupakan penelitian retrospektif sehingga risiko bias seleksi dan bias *recall* harus dipertimbangkan. Oleh karena itu, hasil penelitian ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati karena beberapa keterbatasan dalam meta-analisis ini.

SIMPULAN

Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin pada pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien yang hidup dan rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Oleh karena itu, rasio laktat/albumin dapat dipertimbangkan sebagai penanda prediktor alternatif untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Namun, diperlukan studi lebih lanjut untuk menentukan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin dengan sensitivitas dan spesifisitas yang optimal sebelum dapat diimplementasikan dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;23:315:762-74.
- Dugani S, Veillard J, Kissonon N. Reducing the global burden of sepsis. *CMAJ*. 2017;189(1):E2-3.
- Thapa S, Prasad PN, Shakya YM. Serum lactate albumin ratio as a predictor of mortality in severe sepsis and septic shock at Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu. *Birat J Health ci*. 2017;2(2):191-5.
- Van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):139-52.
- Brodská H, Valenta J, Pelinková K, Stach Z, Sachl R, Balik M, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(4):658-68.
- Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641-7.
- Erdoğan M, Findikli HA. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting mortality in patients with pneumosepsis in intensive care units. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(4):e28748.
- Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18(5):503.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
- Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59321.
- Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Wang B, Chen G, Cao Y, Xue J, Li J, Wu Y. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30:271-5.
- Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, Han H, et al. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study. *J Intensive Care Med*. 2018;33(12):687-94.
- Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, Kluge S. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):202-10.
- Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-40.
- Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):302-8.
- Lichtenauer M, Wernly B, Ohnewein B, Franz M, Kabisch B, Muessig J, et al. The Lactate/albumin ratio: a valuable tool for risk stratification in septic patients admitted to ICU. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1893.
- Bou Chebl R, Jamali S, Sabra M, Safa R, Berbari I, Shami A, et al. Lactate/albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in septic patients presenting to the emergency department. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:550182.
- Lu Y, Guo H, Chen X, Zhang Q. Association between lactate/albumin ratio and all-cause mortality in patients with acute respiratory failure: A retrospective analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0255744.
- Gharipour A, Razavi R, Gharipour M, Mukasa D. Lactate/albumin ratio: An early prognostic marker in critically ill patients. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2088-95.
- Shin J, Hwang SY, Jo IJ, Kim WY, Ryoo SM, Kang GH, et al. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting 28-day mortality in critically ill sepsis patients. *Shock*. 2018;50(5):545-50.
- Rahajeng EP, Handayani I, Esa T, Bahrun U. Analisis laktat, albumin dan rasio laktat albumin sebagai prediktor luaran pada pasien sepsis dan syok septik di RSUD Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *J Kes Andalas*. 2020;9(1):26-32.
- Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Apr 1;14:45
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2*. London, UK: Cochrane; 2021.
- Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med*. 2001;20(4):641-54.
- Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1119-29.
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5(1):13.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60.
- Cakir E, Turan IO. Lactate/albumin ratio is more effective than lactate or albumin alone in predicting clinical outcomes in intensive care patients with sepsis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021;81(3):225-9.
- Makram EF, Ibrahim ME, Abdel Rahman AH, Aboraya KM. Serum lactate/albumin ratio as a predictor of morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Benha Med J*. 2020;37(1):220-8.
- Mishra LS, Kumar RB, Illahi MT. Serum lactate/albumin ratio as a predictor of organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *Int J Sci Res*. 2018;7(11):72-4.
- Yucel K, Gurbuz AF. The effect of lactate/albumin ratio on mortality in patients with sepsis. *Medscience*. 2021;10(3):939-45.
- Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*. 1992;20(1):80-93.
- Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9462):871-5.
- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1670-7.
- Oh DH, Kim MH, Jeong WY, Kim YC, Kim EJ, Song JE, et al. Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):418-25.
- Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg*

Med. 2012;7(Suppl 3):S193-9.

38. Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(4):743-6.
39. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2010;25:276-81.
40. Magnussen B, Oren Gradel K, Gorm Jensen T, Kolmos HJ, Pedersen C, Just Vinholt P, et al. Association between hypoalbuminaemia and mortality in patients with community-acquired bacteraemia is primarily related to acute disorders. *PLoS One.* 2016;11(9):e0160466.
41. Ballmer-Weber BK, Dummer R, Kung E, Burg G, Ballmer PE. Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without decrease of the intravascular albumin pool. *Br J Cancer.* 1995;71(1):78-82.
42. Doweiko JP, Nompleggi DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology, part III: albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15(4):476-83.
43. Sitar ME, Aydin S, Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab.* 2013;59(9-10):945-52.