



Original Article

Perbandingan Terapi Antibiotik Ceftriakson Rute Intervena Bolus dan Intravena Drip terhadap Penurunan Kadar Procalcitonin dan Asam Laktat Pasien Sepsis

Jainuri Erik Pratama¹, Heri Sutanto²

¹Instalasi Farmasi, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

²Divisi Infeksi dan Penyakit Tropis, SMF Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.499>

Diajukan: 17 Oktober 2019
Diterima: 09 Juli 2020

Afiliasi Penulis:
Instalasi Farmasi,
RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Korespondensi Penulis:
Jainuri Erik Pratama
Jl. Jaks Agung Suprpto No.2, Klojen,
Malang, Jawa Timur 65111,
Indonesia

E-mail:
black.crescent@yahoo.com

Latar belakang : Ceftriaxone merupakan antibiotika golongan bakterisida dan termasuk dalam golongan *antibiotic time dependent*. Efek bakterisidal yang optimal dari obat ini memerlukan waktu paparan yang lebih lama dibandingkan dengan konsentrasi obat yang tinggi dalam darah ($T > MIC$). Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji perbandingan penurunan kadar procalcitonin dan asam laktat pada pasien sepsis yang mendapat terapi antibiotik ceftriaxone rute intravena bolus dan rute intravena drip.

Metode : Desain penelitian ini merupakan penelitian prospektif *cohort*, dengan analisa data menggunakan metode analisis komparatif tidak berpasangan. Pengamatan penanda infeksi procalcitonin dan asam laktat pada masing-masing kelompok dilakukan sebanyak tiga kali, yakni berupa data *baseline*, hari ke3 dan 5 setelah terapi ceftriaxone diberikan.

Hasil : Nilai rata-rata kadar procalcitonin dan asam laktat sebelum pemberian terapi ceftriaxone pada 15 pasien dengan rute intravena bolus adalah sebesar $23,50 \pm 5,59$ ng/ml dan $7,17 \pm 1,3$ mmol/L, sedangkan kadar procalcitonin dan asam laktat pada 15 pasien dengan pemberian ceftriaxone rute intravena drip adalah sebesar $12,98 \pm 2,75$ ng/ml dan $4,18 \pm 1,2$ mmol/L. Pada hari ke 3 setelah terapi diberikan, terjadi penurunan kadar procalcitonin dan asam laktat menjadi $14,18 \pm 3,21$ ng/ml dan $4,68 \pm 1,1$ mmol/L dengan rute pemberian intravena bolus, sedangkan pada kelompok rute intravena drip menjadi $9,78 \pm 2,00$ ng/ml dan $3,35 \pm 1,7$ mmol/L. Pada hari ke 5 setelah pemberian terapi ceftriaxone, kadar procalcitonin dan asam laktat menurun menjadi $8,70 \pm 2,54$ ng/ml dan $2,39 \pm 0,14$ mmol/L dengan rute intravena bolus, sedangkan dengan rute intravena drip menurun menjadi $5,78 \pm 1,38$ ng/ml dan $2,85 \pm 0,5$ mmol/L. Namun, tidak ada perbedaan penurunan procalcitonin dan asam laktat yang bermakna antara kedua kelompok ($p > 0,05$).

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan penurunan kadar procalcitonin dan asam laktat pada pasien dengan terapi ceftriaxone rute pemberian intravena bolus ataupun intravena drip.

Kata kunci : ceftriaxone, intravena bolus, intravena drip, procalcitonin, asam laktat

Comparison of therapeutic outcomes of ceftriaxone administered via bolus injection and drip infusion at lowering procalcitonin and lactic acid in septic patients

Abstract

Background : Ceftriaxone is a bactericidal group antibiotic and includes in the time dependent antibiotic class. The optimal bactericidal effect of this drug needs longer exposure time compared to high drug concentrations in the blood ($T > MIC$). This study aimsto analyze procalcitonin and lactic acid levels in septic patients receiving therapy with ceftriaxone with an intravenous bolus and with intravenous drip route.

Methods : This study is a prospective cohort design, data was analysed using unpaired comparative analysis methods. Observation of procalcitonin and lactic acid levels in each group were carried out three times involving baseline, day 3, and day 5 of ceftriaxone administration.

Results : Before treatment, the average value of procalcitonin and lactic acid in 15 patients with ceftriaxone intravenous bolus therapy was 23.50 ± 5.59 ng/ml and 7.17 ± 1.3 mmol/L, whereas in 15 patients with intravenous drip route is 12.98 ± 2.75 ng/ml and 4.18 ± 1.2 mmol/L. On the 3rd and 5th day of ceftriaxone administration, there was a significant reduction ($p < 0,05$) of procalcitonin and lactic acid levels. There was no significant ($p > 0.05$) differences of procalcitonin and lactic acid levels between groups.

Conclusion : There is no difference in the reduction of procalcitonin and lactic acid levels among those receiving ceftriaxone intravenous bolus nor intravenous drip administration.

Keywords : Ceftriaxone, intravenous bolus, intravenous drip, procalcitonin, lactic acid

PENDAHULUAN

Ceftriakson merupakan antibiotic golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki spektrum luas terutama terhadap bakteri gram negatif dibandingkan bakteri gram positif.^{1,2} Berdasarkan profil farmakokinetik dan farmakodinamiknya, ceftriakson merupakan antibiotic golongan bakterisida dan termasuk dalam golongan *antibiotic time dependent*. Sehingga, untuk mendapatkan efek bakterisidal yang optimal dari obat ini diperlukan waktu paparan yang lebih lama dibandingkan dengan konsentrasi obat yang tinggi dalam darah ($T > MIC$).³ Pemberian obat melalui rute intravena drip menyebabkan masuknya obat ke dalam kompartemen plasma secara perlahan dengan konstan atau dengan laju orde nol mengakibatkan kontrol kadar obat yang akurat dan konsisten di dalam darah, sehingga durasi terapi obat (paparan obat terhadap bakteri) akan berlangsung lebih lama dibandingkan dengan pemberian secara intravena bolus.⁴ Pada penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh Robert *et al* pada tahun 2007, dimana ceftriaxone diberikan pada sepsis dengan dua kelompok perlakuan yaitu melalui intravena *continuous* (intravena infus) selama 24 jam dan kelompok kedua diberikan melalui rute intravena bolus sekali sehari.⁵ Hasil penelitian menunjukkan hasil bahwa ceftriakson yang diberikan melalui rute intravena infus memiliki keuntungan dalam peningkatan kondisi klinis pasien sepsis dan penyembuhan terhadap infeksi bakteri pasien.⁵

Procalcitonin merupakan *marker* yang dapat digunakan untuk membantu dalam membedakan penyakit infeksi atau bukan, menilai keparahan infeksi dan pedoman penggunaan antibiotika yang aman pada

pasien infeksi.⁹ Pengukuran kadar procalcitonin secara berkala dapat digunakan untuk memonitor perjalanan penyakit dan sebagai monitoring efektifitas dari terapi pada semua infeksi yang disebabkan bakteri.⁹

Selain procalcitonin, penanda lain yang dapat dijadikan sebagai parameter kondisi infeksi adalah asam laktat.¹¹ Asam laktat merupakan produk akhir dari proses glikolisis, dimana proses metabolisme tersebut akan menghasilkan dua molekul ATP yang akan dirubah menjadi energi dalam keadaan anaerob.¹¹ Salah satu kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan kadar asam laktat adalah hipoperfusi yang disebabkan karena infeksi.¹¹

Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan penurunan kadar procalcitonin (PCT) dan asam laktat pada pasien sepsis yang mendapat terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan intravena drip.

METODE

Desain penelitian ini merupakan prospektif *cohort*, dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan September–Desember 2018. Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap di SMF Ilmu Penyakit Dalam yang terdiagnosa mengalami sepsis. Besar sampel pada penelitian ini sebanyak 15 pasien pada masing-masing kelompok ditentukan dengan menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analisis numerik tidak berpasangan, dengan nilai $Z\alpha$ dan $Z\beta$ sebesar 1,282, serta selisih minimal rerata yang dianggap bermakna adalah 2.

Sampel ditentukan menggunakan metode simpel random sampling menggunakan mekanisme undian. Adapun kriteria inklusi meliputi pasien dewasa usia

lebih dari 18 tahun, terdiagnosa sepsis dan mendapat terapi ceftriaxone, tidak mengalami kondisi inflamasi akut selama 2–3 minggu, dan pasien menandatangani lembar persetujuan penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang mendapat terapi antibiotik kombinasi selain ceftriaxone, mendapat terapi kortikosteroid, dan mengalami penyakit inflamasi kronik (seperti SLE). Penelitian ini sudah mendapat *ethical clearance* dari komite etik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dengan nomer 400/134/K.3/302/2018.

Pengamatan penanda infeksi PCT dan asam laktat pada masing-masing kelompok dilakukan sebanyak tiga kali, yakni meliputi *baseline*, hari ke-3 dan 5 post terapi ceftriakson dengan menggunakan darah pasien yang diambil dari vena perifer oleh perawat ruangan. Pengukuran kadar PCT dilakukan dengan alat *Cobas Analyser versi E411* dan asam laktat dilakukan menggunakan *Cobas Analyser* versi 501.

Uji hipotesis komparatif berpasangan dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat penurunan penanda infeksi PCT dan asam laktat pasien sebelum dan sesudah terapi antibiotik ceftriakson diberikan. Uji komparatif yang digunakan adalah *Repeated Anova* apabila distribusi data normal ($p > 0,05$), namun apabila distribusi data tidak normal ($p < 0,05$) maka digunakan uji *Wilcoxon*. Sedangkan uji hipotesis komparatif tidak berpasangan (*independent t-test*) dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan penurunan penanda infeksi PCT dan asam laktat pada kelompok pasien yang mendapat terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan rute intravena drip. Namun apabila distribusi data tidak normal ($p < 0,05$) maka digunakan uji *Wilcoxon*.⁶ Analisa statistik diolah menggunakan SPSS versi 16 dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$ dan interval kepercayaan 95%.

Definisi operasional Variabel :

1. Pemberian ceftriaxone rute intravena bolus adalah pemberian terapi obat ceftriaxone 2 x1g diencerkan dalam 10 ml *water for injection* diinjeksikan secara langsung ke dalam darah melalui kanula perifer dengan lama pemberian sekitar 2–4 menit.
2. Pemberian ceftriaxone rute intravena drip adalah pemberian terapi obat ceftriaxone 2g dilarutkan dalam 500 ml larutan *normal salin* diberikan dengan kecepatan infus 7 tpm sekali sehari.

HASIL

Selama periode penelitian sejak September 2018 hingga 31 Desember 2018 di Instalasi rawat inap SMF Penyakit dalam RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 35 pasien. Sebanyak 2 sampel didropout karena meninggal, dan 3 sampel didropout karena jumlah pengukuran procalcitonin dan asam laktat yang tidak lengkap, sehingga jumlah sampel pada akhir penelitian ini sebanyak 30 sampel. Seluruh sampel menyetujui mengikuti penelitian yang

ditunjukkan dengan lembar persetujuan sampel. Untuk meminimalkan terjadinya bias, dilakukan homogenisasi sampel dengan merekrut sampel yang memiliki nilai procalcitonin dan asam laktat lebih dari nilai normal. Alur pengambilan sampel dapat diamati pada gambar 1.

Pada kelompok pasien dengan pemberian ceftriaxone rute intravena bolus terdapat 93,33% pasien dan pada kelompok pasien dengan pemberian ceftriaxone rute intravena drip terdapat sebanyak 80%.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar *white blood cell* (WBC) dan *absolute neutrophil count* (ANC). Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh pasien (100%) pada kelompok perlakuan ceftriaxone intravena bolus memiliki nilai WBC > 12.000 sel/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan ceftriaxone intravena drip hanya terdapat sebanyak 73,33% pasien yang memiliki nilai WBC > 12.000 sel/ml.

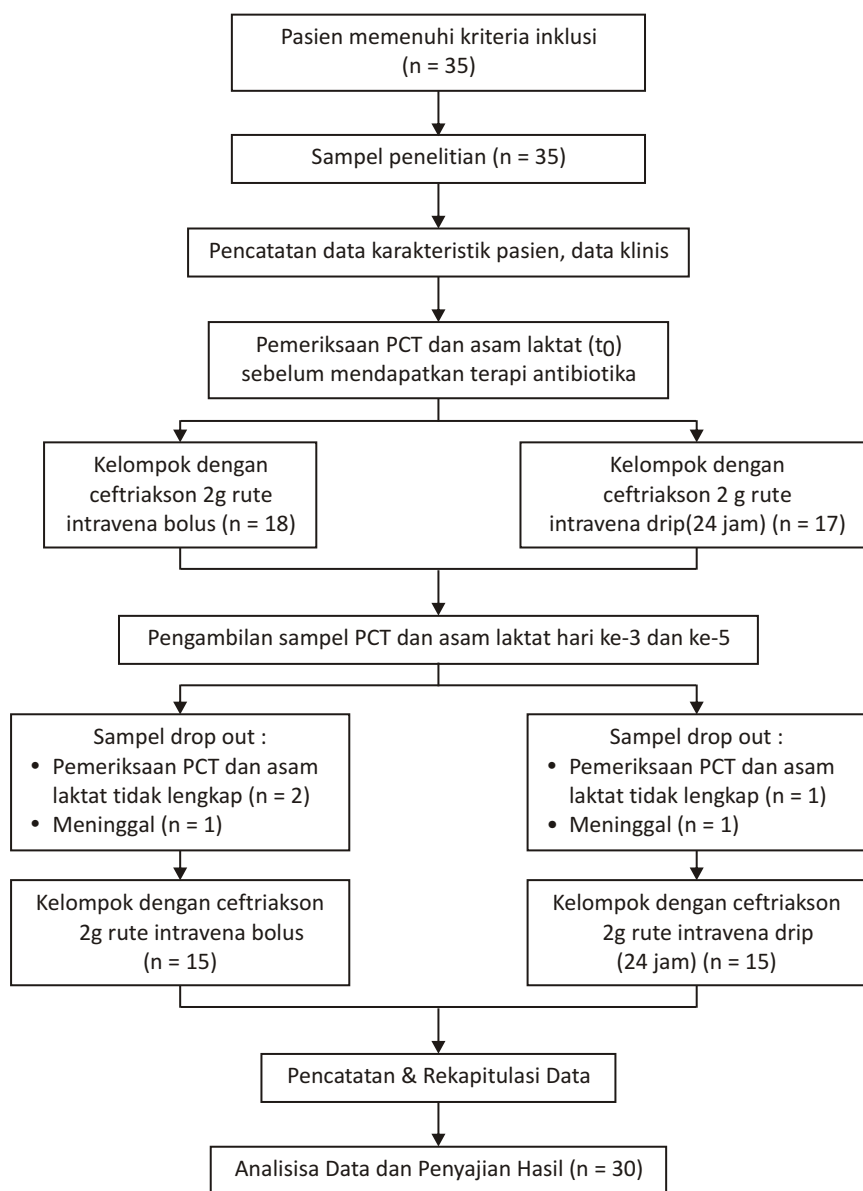
Sedangkan untuk nilai ANC, seluruh pasien dengan perlakuan ceftriaxone intravena bolus (100%) memiliki nilai ANC > 7000 sel/ml, sedangkan pada kelompok perlakuan ceftriaxone intravena drip hanya terdapat sebanyak 86,67% pasien yang memiliki nilai ANC > 7000 sel/ml. Tabel 1 menunjukkan karakteristik pasien selama periode penelitian. Secara umum, baik kelompok pasien dengan terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan rute intravena drip mengalami penurunan terhadap nilai procalcitonin dan asam laktat. Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa terdapat penurunan bermakna ($p < 0,05$) nilai PCT dan asam laktat pada masing-masing kelompok perlakuan setelah pemberian terapi ceftriaxone hari ke-3 dan 5. Tabel 2 menunjukkan hasil analisa penurunan kedua parameter tersebut.

Sedangkan pada tabel 3 menunjukkan hasil analisa perbandingan perubahan nilai kedua parameter tersebut antar kelompok perlakuan. Namun tidak terdapat perbedaan penurunan nilai PCT dan asam laktat yang bermakna ($p > 0,05$) antar kelompok perlakuan.

DISKUSI

Evaluasi penanda sepsis pada penelitian ini menggunakan nilai procalcitonin dan asam laktat. Pengukuran procalcitonin secara berkala dapat digunakan untuk memonitor perjalanan penyakit dan sebagai monitoring efektifitas dari terapi pada semua infeksi yang disebabkan bakteri.⁷ Peningkatan nilai procalcitonin atau nilai yang tetap konsisten tinggi menunjukkan aktivitas penyakit yang berkelanjutan.⁷ Penurunan nilai procalcitonin menunjukkan menurunnya reaksi inflamasi dan terjadi penyembuhan infeksi.^{7,8}

Kadar procalcitonin darah akan meningkat pada pasien dengan infeksi bakteri, namun akan terdeteksi rendah pada orang sehat atau pasien yang terinfeksi virus.⁹ Nilai normal procalcitonin adalah kurang atau



Gambar 1. Diagram consort

sama dengan 0,15 ng/ml.⁹ Nilai proalcitonin >2 sangat berkaitan erat dengan terjadinya infeksi bakteri sistemik/sepsis atau infeksi bakteri local yang berat.⁹

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan pasien yang mendapat terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan rute intravena drip, keduanya mengalami penurunan kadar procalcitonin. Walaupun rata-rata pengukuran menunjukkan profil kadar proalcitonin yang menurun, namun pada hari ke 5 terapi diberikan kadar procalcitonin pada kedua kelompok masih tetap tinggi (>2 ng/ml).

Beberapa faktor penyebab tingginya kadar procalcitonin setelah mendapat terapi antibiotik selama lima hari diduga disebabkan karena eradikasi bakteri yang belum optimal dengan antibiotik ceftriaxone.⁵ Salah

satu faktor penyebab terjadinya kegagalan pada pengobatan dengan ceftriaxone adalah meningkatnya angka resistensi bakteri terhadap obat tersebut.¹³

Hiperlaktatemia pada sepsis terjadi karena adanya hipoperfusi jaringan, dimana asam laktat mewakili petanda adanya hipoksia jaringan.¹⁰ Hal ini terjadi karena adanya disfungsi mikrosirkulasi yang sudah terjadi sejak awal sepsis dan merupakan stadium kritis awal kondisi hipoksia jaringan dan gagal organ.¹⁰

Sebuah studi membuktikan bahwa kadar asam laktat dibawah 2,5 mmol/L berkaitan dengan 4,9% mortalitas pasien sepsis, sedangkan nilai asam laktat >4 mmol/L memiliki nilai mortalitas yang lebih tinggi yaitu 28,4% pada pasien sepsis.¹¹ Kadar asam laktat >4 mmol/L memiliki sensitivitas sebesar 35% dan spesifitas

TABEL 1
Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien		Rute IV Bolus Jumlah	Rute IV Drip Jumlah	P
Jenis kelamin	Laki-laki	7	7	1,000
	Perempuan	8	8	
Usia	< 18 tahun	0	0	0,589
	18–59 tahun	14	12	
	≥ 59 tahun	1	3	
Jumlah WBC	< 4000 sel/ml	0	0	0,067
	4000–12000 sel/ml	0	3	
	> 12000 sel/ml	15	11	
Jumlah Neutrofil absolut	< 2500 sel/ml	0	0	0,173
	2500–7000 sel/ml	0	2	
	≥ 7000 sel/ml	15	13	
Nilai SOFA	< 2	0	0	0,186
	≥ 2	15	15	
Nilai procalcitonin	< 0,5 ng/ml	0	0	0,746
	0,5–2 ng/ml	0	1	
	≥ 2 ng/ml	15	14	
Nilai asam laktat	< 0,5 mmol/L	0	0	0,327
	0,5 – 2,2 mmol/L	0	0	
	≥ 2,2 mmol/L	15	15	
Karakteristik pasien		Bolus Σ	Drip Σ	
Diagnosis	Sepsis + Pneuonia CAP	5	6	
	Sepsis + CKD st 5	3	2	
	Septic encephalopathy + DOC + CKD on HD	2	1	
	Sepsis + Selulitis + DM	1	0	
	Sepsis + Pneumonia + COPD	1	2	
	Sepsis + DM foot pedis + CKD	1	1	
	Shock sepsis + CAP + HF	1	0	
	Sepsis + Ca Recti	1	0	
	ITP + Pneumonia + Resp. Failure + Sepsis	1	0	
	ICH + hematothorax D on WDS + Sepsis	1	0	
	S ME TB + pneumonia + sepsis	0	1	
	Resp. Failure type II + COPD eksaserbasi akut, pneumonia, sepsis	0	1	
	CVA ICH + leukositosis + sepsis	0	2	
	Sepsis shock, AKI st 1, hipoalbumin, UTI, HAP	0	2	

TABEL 2
Hasil Analisa Statistik Perubahan Nilai procalcitonin dan asam laktat

Parameter	Rute Intravena bolus		Rute Intravena drip	
	PCT (ng/ml)	Asam laktat (mmol/L)	PCT (ng/ml)	Asam laktat (mmol/L)
H0	23,50 ± 5,59 (2,10 – 80,76)	7,17 ± 1,3 (2,3 – 19,3)	12,98 ± 2,75 (0,9 – 36,70)	4,18 ± 1,2 (1,4 – 12,8)
H – 3	14,18 ± 3,21 (1,7 – 54,3)	4,68 ± 1,1 (1,3 – 14,1)	9,78 ± 2,00 (0,12 – 28,1)	3,35 ± 1,7 (1,2 – 8,5)
H – 5	8,70 ± 2,54 (0,5 – 45,7)	2,39 ± 0,14 (0,4 – 7,3)	5,78 ± 1,38 (0,1 – 19,20)	2,85 ± 0,5 (0,2 – 6,8)
Sig (p)	0,000	0,002	0,000	0,067

TABEL 3
Hasil analisa statistik perubahan nilai procalcitonin dan asam laktat antar kelompok

Rute Pemberian	Parameter	Rata rata penurunan kadar	
		H0 – H3	H3 – H5
IV Bolus	Procalcitonin (ng/ml)	3,72 ± 0,73	3,34 ± 0,81
IV Drip		2,99 ± 0,76	4,07 ± 0,76
Sig (p)		0,549	0,514
IV Bolus	Asam laktat (mmol/L)	2,48 ± 0,6	2,29 ± 0,3
IV Drip		0,83 ± 0,02	0,50 ± 0,4
Sig (p)		0,579	0,615

92% terhadap nilai kematian.¹¹

Seperti halnya procalcitonin pengamatan terhadap kadar asam laktat menunjukkan bahwa baik rute pemberian intravena bolus ataupun drip, keduanya menunjukkan terjadinya penurunan kadar asam laktat pada hari ke 3 dan 5 pemberian terapi ceftriaxone.

Hal ini disebabkan karena adanya perbaikan perfusi jaringan pada kedua kelompok perlakuan setelah mendapatkan terapi antibiotik, sehingga proses glikolisis anaerobik berkurang dan produksi asam laktat menurun.¹⁰ Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Wilujeng pada tahun 2009 menunjukkan bahwa semakin berkurangnya kadar asam laktat di dalam darah akan diiringi dengan penurunan nilai *sepsis related organ failure assesment* (SOFA).¹⁰

Salah satu faktor yang menyebabkan tidak ada perbedaan capaian terapi pada kedua kelompok perlakuan adalah kadar obat yang berada diatas nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) sepanjang hari baik pada rute intravena bolus ataupun rute intravena drip. Dilaporkan dalam sebuah studi yang dilakukan

oleh Huang *et al*, pada tahun 2014 terhadap 1386 isolat darah, menunjukkan nilai MIC ceftriaxone terhadap inhibisi bakteri golongan ESBL sebesar 8 mg/L.¹² Berdasarkan perhitungan kadar obat menggunakan model farmakokinetika, pemberian ceftriaxone dengan dosis 2gr per hari baik dengan rute intravena bolus dan rute intravena drip, akan menghasilkan kadar obat dalam plasma sebesar 77,3 mg/dL dan 71,4 mg/dL.⁴ Berdasarkan hasil perhitungan tersebut menunjukkan kadar obat ceftriaxone berada diatas nilai MIC baik diberikan dengan rute intravena bolus dan rute intravena drip, sehingga aktivitas bakterisida tetap berlangsung sepanjang hari.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap capaian terapi ceftriaxone rute intravena bolus dan intravena drip pada pasien sepsis. Penelitian lanjutan diperlukan untuk menganalisis capaian terapi antibiotik melalui

pemeriksaan kultur darah sebagai *golden standard* untuk menunjukkan kemampuan eradikasi bakteri oleh antibiotik ceftriaxone pada pasien sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sweetman SC, Blake PS, Grashan JM, Parsons AV. Martindale The Complete Drug Reference. 36th Edition. Chicago : Pharmaceutical Press,2009;3-67.
2. Katzung B. Basic and Clinical Pharmacology. 10th Edition. Philadelphia : Lange ; 2012.P:102-5.
3. Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, *et al.* Kucers' The Use of Antibiotics 1st. 6th Ed. London : Edward Arnold Ltd ; 2010.P:202-7.
4. Shargel L, Wu - pong S, Yu ABC. Applied Biopharmaceutic & Pharmacokinetics. 5th Ed. Boston : McGraw Hill ; 2004.P:136.
5. Robert JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, *et al.* Is continuous infusion ceftriaxone better than once a day dosing in intensive care? a randomized controlled pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007Nov28, No.59.285-291.
6. Dahlan S M. Statistik Untuk Kodekteran Dan Kesehatan Deskriptif, Bivariat, Dan Multivariat. Jakarta : Salemba Medika; 2009.98-102.
7. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* ; Sep2002, No.323, 2.P:17-29.
8. Raghavan M, Marik PE. Management of sepsis during the early "golden hours". *J Emerg Med*. 2006 ; No.31 Vol.2.185-99
9. Shiferaw B, Bekele E, Kumar K, Boutin. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis, *J Infect Dis Epidemiolo. Open Access Journal*. 2016 ; Vol2.P:90-94.
10. Wilujeng H. Hubungan konsentrasi laktat darah dengan disfungsi gagal organ multipel pada pasien sepsis yang diukur dengan skor SOFA (*sepsis related organ failure assesment*). Surakarta : Universitas Sebelas Maret. 2009.
11. Blomkalns AL. Lactat - a marker for sepsis and trauma. *EMCREG - International*. 2007 ; P:43-49.
12. Huang Y, Carrol KC, Cosgrove SE, Tamma PD. Determining the optimal ceftriaxone mic for triggering extended spectrum β lactamase confirmatory testing. *Journal of Clinical Microbiology* : Juni 2014; Vol52No6.P:2228-2230.
13. Abdurrachman, Febrina E, Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien anak penderita demam tifoid di rumah sakit Al Islam Bandung. *Farmaka*; Agustus 2018, No.2,16.P:87-96.