

HUBUNGAN ANTARA KADAR PROKALSITONIN DENGAN MORTALITAS PASIEN YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT DR. SAIFUL ANWAR MALANG

Teshania Rahardi¹, Agustin Iskandar², dan Heri Sutanto³

1 Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

2 Departemen Patologi Klini, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

3 Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Abstrak

Background Sepsis merupakan suatu sindroma klinis dimana terdapat disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respon tubuh yang tidak sesuai terhadap infeksi. Pada sepsis terjadi inflamasi sistemik yang tidak teratur yang mengakibatkan naiknya sitokin proinflamasi dan memicu produksi Prokalsitonin. Akan tetapi, bagaimanakah hubungan antara Prokalsitonin dengan mortalitas pada pasien sepsis belum banyak diketahui. Tujuan penelitian ini untuk menganalisa hubungan antara kadar Prokalsitonin dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

Metode Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cohort* prospektif. Subyek penelitian sebanyak 32 pasien yang diambil dengan teknik *consecutive sampling*.

Result Hasil uji *independent T-test* didapatkan perbedaan kadar Prokalsitonin yang bermakna berdasarkan mortalitas pada pasien sepsis dengan signifikansi $p = 0,000$ ($\alpha < 0,05$). Hasil uji Pearson menunjukkan terdapat hubungan positif sedang antara kadar Prokalsitonin dengan mortalitas penderita sepsis ($p = 0,000$, $r = 0,654$). Berdasarkan analisis *Relative Risk* (RR) Prokalsitonin dengan *cut-off* 9,725 U/L (AUC = 89,8%, sensitivitas = 94,1% dan spesifisitas = 86,7%), pasien dengan $\geq 9,725$ U/L memiliki RR = 12,44 kali mengalami kematian (95% CI : 2,244 – 31,119).

Conclusion Kesimpulannya adalah terdapat hubungan positif yang sedang antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas penderita sepsis.

Kata Kunci: sepsis, Prokalsitonin, mortalitas

ABSTRACT

Background Sepsis is a clinical syndrome where there is life-threatening organ dysfunction due to an inappropriate body response to infection. In sepsis there is an irregular systemic inflammation which results in an increase in proinflammatory cytokines and triggers Procalcitonin production. However, how is the relationship between Procalcitonin and mortality in sepsis patients not yet known. The purpose of this study was to analyze the relationship between levels of Procalcitonin and the mortality of patients with sepsis who were treated at Saiful Anwar Hospital Malang.

Methods This study uses an observational analytic method with a prospective cohort approach. Research subjects were 32 patients who were taken by consecutive sampling technique.

Result The results of the independent T-test showed significant differences in the levels of Procalcitonin based on mortality in sepsis patients with a significance of $p = 0,000$ ($\alpha < 0,05$). The Pearson test results showed a moderate positive relationship between Procalcitonin levels and the mortality of patients with sepsis ($p = 0,000$, $r = 0,654$). Based on the analysis of Relative Risk (RR) of Procalcitonin with a cut-off of $9,725$ U / L (AUC = 89.8%, sensitivity = 94.1% and specificity = 86.7%), patients with $\geq 9,725$ U / L have RR = 12,44 times experienced death (95% CI: 2,244 - 31,119).

Conclusion The conclusion is that there is a moderate positive relationship between procalcitonin levels and mortality in patients with sepsis.

Keywords: sepsis, Procalcitonin, mortality

Pendahuluan

Sepsis adalah keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan karena disregulasi respon tubuh terhadap infeksi yang melukai jaringan dan organ pada tubuh. Disfungsi organ didiagnosis apabila peningkatan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ≥ 2 . Syok septik didefinisikan sebagai keadaan sepsis dimana abnormalitas sirkulasi dan metabolik yang terjadi dapat menyebabkan kematian secara signifikan. %. Sedangkan data angka kejadian sepsis di Indonesia masih tinggi yakni 8,7 sampai 30,29% dengan angka kematian 11,56% sampai 49,9%. Diagnosis dini dan pengobatan sepsis yang cepat dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas. Diagnosis awal sepsis sebelum didapatkan hasil kultur menjadikan pemberian antibiotik empiris sangat penting untuk dapat menurunkan mortalitas pasien. Namun ketersediaan penanda diagnosis infeksi bakteri dan non bakteri masih belum memuaskan. Prokalsitonin adalah suatu prohormon kalsitonin yang terdapat dalam tubuh manusia. Pada sepsis, peningkatan kadar prokalsitonin dalam darah memiliki nilai yang bermakna yang dapat digunakan sebagai biomarker sepsis. Dibandingkan dengan biomarker sepsis lainnya, misalnya *C-Reactive Protein* (CRP), prokalsitonin lebih sensitif dan kadarnya yang paling cepat naik setelah terjadi paparan infeksi. Peradangan yang dihasilkan dari segala bentuk cedera jaringan disertai dengan produksi sitokin dan protein fase akut, menjadikan prokalsitonin sebagai suatu *marker* yang dapat digunakan untuk menunjukkan adanya peradangan dan tingkat keparahannya. Prokalsitonin plasma meningkat setelah *recombinant human Tumor Necrosis Factor* (rhTNF) perfusi dalam 3,5 jam, mencapai puncak pada 8 jam dan dapat berada di plasma hingga 7 hari, sedangkan plasma *C-Reactive Protein* (CRP) dan *Serum Amyloid A* (SAA) mencapai setengah nilai maksimal pada 20 jam. Mortalitas pada sepsis berhubungan dengan meningkatnya kadar prokalsitonin, dan dapat dibuktikan dalam penelitian ini bahwa prokalsitonin merupakan biomarker yang sensitif dan spesifik dalam mendeteksi adanya peningkatan keparahan sepsis. Hal ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Agarwal yang dilakukan di India pada

tahun 2011-2013 yang bertujuan membandingkan kegunaan prokalsitonin, CRP dan jumlah total leukosit dengan nilai derajat keparahan penyakit PSI dan CURB65, mendapatkan hasil bahwa prokalsitonin merupakan prediktor yang lebih baik dalam memprediksa kematian daripada PSI dan CURB65 pada pasien dengan risiko tinggi. Akan tetapi bagaimanakah hubungan antara kadar Prokalsitonin dengan mortalitas pada pasien sepsis di Indonesia masih belum banyak diteliti, sehingga diperlukan penelitian untuk menganalisa hubungan antara kadar Prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan nilai diagnostik rasio limfosit neutrofil dengan prokalsitonin sebagai penanda pada pasien sepsis. Mengingat hasil sebelumnya dan pentingnya diagnosis tepat waktu dan akurat untuk pengobatan sepsis bakteri, kami melakukan penelitian ini untuk menentukan nilai *cutoff* dan *relative risk* untuk mortalitas pasien sepsis.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain *cohort prospective* mengenai kadar prokalsitonin terhadap mortalitas pasien di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang pada bulan Februari 2018 hingga bulan Oktober 2018. Pemeriksaan sampel serum prokalsitonin dilakukan menggunakan Elecsys BRAHMS PCT dengan metode ECLIA di Cobas e401.

Prosedur Penelitian

1. Mengumpulkan rekam medis pasien sepsis sesuai dengan kriteria inklusi, berdasarkan skor SOFA
2. Mengumpulkan data laboratorium berupa kadar prokalsitonin dan data rekam medis berupa mortalitas pasien sepsis.
3. Mencatat kadar prokalsitonin dan mortalitas pada pasien sepsis
4. Analisis data

Analisis Data

Data sekunder yang diperoleh selanjutnya akan diolah dan dianalisis menggunakan program komputer IBM SPSS 24. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui

distribusi data menggunakan uji Saphiro-Wilk. Uji normalitas dilakukan dari kadar prokalsitonin pada pasien hidup dan meninggal. Selanjutnya dilakukan uji beda untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan kadar prokalsitonin pada pasien yang meninggal dan yang bertahan hidup menggunakan uji Mann Whitney. Setelah itu dilakukan uji korelasi Pearson untuk melihat hubungan prokalsitonin dengan mortalitas pada pasien sepsis. Setelah itu dilakukan penentuan *cut off* kadar prokalsitonin menggunakan kurva ROC. Karena desain yang digunakan adalah kohort, maka dilakukan penghitungan *relative risk* (RR) kadar prokalsitonin terhadap mortalitas pasien sepsis. Untuk mengetahui RR dilakukan analisa dengan tabel 2x2.

Hasil

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional untuk mengetahui hubungan kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis di RS Saiful Anwar Malang, periode November 2018 - April 2019. Berdasarkan hasil consecutive sampling, didapatkan 32 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

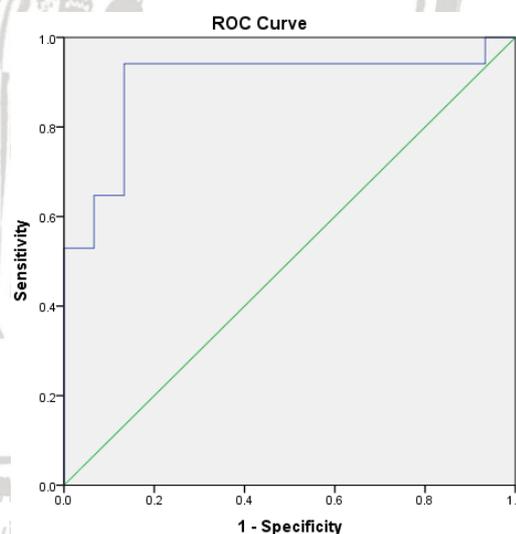
Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Outcome (N = 32)		p-value
	Hidup (n = 15)	Meninggal (n = 17)	
Jenis Kelamin (n (%))			
Laki-laki	9 (19,4)	10 (36,1)	0,877
Perempuan	6 (16,7)	7 (27,8)	
Usia (tahun) (mean, ± SD)	60,20 (±17,65)	57,3 (±9,26)	0,295
Fokus Infeksi (n (%))			
Respirasi	4 (26,6)	7 (41,1)	0,681
Urogenital	6 (40)	4 (23,5)	0,540
Saraf	2 (13,3)	2 (11,7)	0,458
Integumen	1 (6,6)	0	0,177
Digestive	1 (6,6)	4 (23,5)	0,277
Muskuloskeletal	1 (6,6)	0	0,674)

Berdasarkan uji Mann Whitney diperoleh hasil perbedaan kadar prokalsitonin pada pasien meninggal dan hidup dengan angka signifikansi $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar prokalsitonin pasien meninggal dan hidup.

Berdasarkan uji korelasi Pearson, diperoleh nilai $r = 0,000$ ($p > 0,05$) untuk hubungan kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis.

Berdasarkan kurva ROC untuk kadar prokalsitonin yang telah dibuat, *Area Under the Curve* (AUC) sebesar 89,8% (95% CI : 0,776 s/d 1,000). Nilai *cut-off* kadar prokalsitonin yang dipilih oleh peneliti yaitu 9,725 U/L dengan sensitivitas 94,1% dan spesifisitas 86,7%. Sementara itu, koefisien determinasi (r^2) pada penelitian ini sebesar 42,1% yang artinya sebanyak 42,1% mortalitas pasien dapat dijelaskan dengan naiknya kadar prokalsitonin pada pasien.



Gambar 1. Kurva ROC kadar prokalsitonin terhadap mortalitas

Karena jenis penelitian ini adalah kohort, maka untuk mengetahui kemungkinan terjadinya mortalitas menggunakan nilai RR (*Relative Risk*). Berdasarkan analisis relative risk, didapatkan bahwa pasien sepsis dengan kadar asam laktat 9,725 U/l atau lebih memiliki kemungkinan 12,44 (95% CI : 2,244 – 31,119)



kali lebih besar mengalami kematian. Oleh karena rentang kepercayaan tidak mengandung nilai $RR = 1$, maka dapat disimpulkan bahwa kekuatan RR tersebut signifikan.

Pembahasan Penelitian

Berdasarkan penelitian ini didapatkan jumlah pasien sepsis yang hidup adalah 15 orang dan pasien yang meninggal adalah 17 orang. Pasien yang meninggal didominasi oleh laki-laki (53,1%), dan memiliki rerata usia yang lebih tinggi (60,2 tahun) dibandingkan pasien yang hidup (53,7 tahun). Karakteristik tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nasir yang menjelaskan alasan yang mungkin mengapa laki-laki mempunyai tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita adalah karena laki-laki memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi (Freund). Adapun alasan mengapa orang dewasa yang lebih tua memiliki mortalitas yang lebih tinggi adalah menurunnya fungsi kekebalan seiring bertambahnya usia, juga dikenal sebagai imunosenensi (Castle SC, 2007).

Fokus infeksi terbanyak pada pasien hidup adalah sistem urogenital (40%), sedangkan pada pasien yang meninggal adalah sistem respirasi (41,1%). Hasil tersebut cukup sesuai dengan penelitian yang dilakukan Bauer, bahwa disfungsi organ pada pasien sepsis paling banyak adalah dikarenakan disfungsi pernapasan (34,2%), kelainan koagulasi (19,2%), disfungsi ginjal (16,4%), disfungsi kardiovaskular (11,6%), disfungsi hati (10,3%), dan disfungsi sistem saraf pusat (8,2%). (Bauer et al., 2013).

Berdasarkan hasil analisis data didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), dapat disimpulkan bahwa kadar prokalsitonin berbeda secara signifikan pada penderita sepsis hidup dan meninggal. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Wacker yang menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar prokalsitonin yang signifikan pada penderita sepsis yang hidup dan meninggal (Wacker, 2013). Adanya perbedaan ini dapat dikaitkan dengan progresivitas penyakit sepsis. Pada penderita sepsis hidup telah melewati fase recovery penyakit yang salah satunya ditandai dengan kembalinya kadar prokalsitonin ke batas normal, sehingga kadar prokalsitonin berbeda

antara penderita sepsis yang hidup maupun meninggal.

Konsentrasi PCT serum pada individu sehat biasanya $< 0,1 \mu\text{g} / \text{L}$. Adanya perbedaan kadar prokalsitonin pada pasien meninggal dan hidup dapat dijelaskan dengan beratnya inflamasi yang diderita pasien. Semakin berat inflamasi yang diderita oleh pasien, maka kadar PCT pasien akan meningkat, dan tingkat kenaikan berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi. Tingkat keparahan infeksi pasien berbanding lurus dengan tingkat mortalitas pasien, menandakan bahwa bila prokalsitonin meningkat menandakan adanya peningkatan mortalitas pasien. Pasien dengan infeksi lokal memiliki peningkatan PCT yang lebih kecil dibandingkan dengan mereka yang mengalami sepsis umum, sepsis berat dan syok septik. Konsentrasi yang menurun biasanya mencerminkan resolusi penyakit. (Samsudin, 2017)

Berdasarkan hasil tersebut diperoleh signifikansi kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien adalah $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kadar prokalsitonin pasien dengan mortalitas pasien.

Selanjutnya berdasarkan uji korelasi Pearson, diperoleh nilai r hitung untuk hubungan kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien adalah sebesar $0,654 > r$ table $0,576$, maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan atau korelasi antara variable kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien. Karena r hitung atau Pearson Correlations dalam analisis ini bernilai positif maka itu artinya hubungan antara kedua variable tersebut bersifat positif atau dengan kata lain semakin tinggi kadar prokalsitonin maka akan semakin tinggi pula angka mortalitas pada pasien.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Schuetz, dimana nilai rata-rata prokalsitonin tampaknya memiliki korelasi dengan perburukan klinis pada pasien sepsis dengan kadar prokalsitonin lebih tinggi pada pasien yang meninggal selama masuk dibandingkan dengan mereka yang bertahan dan pulang. Kadar prokalsitonin rata-rata lebih tinggi pada pasien yang meninggal di lantai atau di ICU (masing-masing

21,7 ± 36 dan 19,3 ± 38,3. $P = 0,058$ (Schuetz, 2017).

Hasil penelitian ini dapat dikaitkan dengan teori sebelumnya yang menjelaskan keterkaitan antara kadar prokalsitonin dengan sepsis yang tentunya dapat memengaruhi mortalitas penderita sepsis. Kadar prokalsitonin yang terdeteksi di dalam serum darah penderita sepsis merupakan penanda yang spesifik untuk infeksi bakteri. Prokalsitonin diproduksi sebagai respons terhadap endotoksin atau mediator yang dilepaskan saat infeksi bakteri (interleukin/IL-1b, tumor necrosis factor (TNF)-a, dan IL-6). Kadar prokalsitonin yang tinggi menunjukkan tingkat keparahan penyakit sehingga dapat memengaruhi mortalitas pasien sepsis (Schuetz et al., 2011).

Adanya hubungan antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis pada penelitian ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wacker, yang menjelaskan bahwa konsentrasi prokalsitonin meningkat ketika tingkat keparahan infeksi meningkat. Pasien dengan konsentrasi prokalsitonin yang tinggi lebih cenderung mengalami sepsis daripada pasien dengan konsentrasi prokalsitonin yang rendah (Wacker, 2013).

Bermaknanya hubungan antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis pada penelitian ini kemungkinan dikarenakan peran prokalsitonin yang merupakan prohormon kalsitonin, dimana hormon tersebut dihasilkan sebagai respons terhadap endotoksin atau mediator yang dilepaskan dari bakteri infeksi dan berkorelasi kuat dengan luas dan derajat keparahan infeksi bakteri. Hasil penelitian ini senada dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Meissner. Penelitian ini mengacu pada sepsis yang disebabkan oleh infeksi bakteri meningkatkan nilai prokalsitonin dalam darah lebih tinggi dibandingkan dengan peningkatan nilai prokalsitonin oleh infeksi bukan bakteri (Meissner, 2002).

Berdasarkan hasil perhitungan statistik, didapatkan nilai $r = 0,654$ ($p = <0,01$) untuk hubungan kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis, sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan positif sedang yang bermakna antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis. Sedangkan berdasarkan perhitungan relative risk,

didapatkan RR 0,080 (IK 95%, 0,012 – 0,535 ; $p = <0,01$) untuk kadar prokalsitonin cut off 9,725 mmol/L dengan mortalitas pasien sepsis. Relative risk tersebut memiliki rentang kepercayaan yang kurang dari 0,05, sehingga kekuatan relative risk tersebut adalah signifikan. Hasil ini sesuai dengan penelitian Assicot yang menunjukkan bahwa konsentrasi serum berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi. Pada semua pasien kecuali 2 pasien dengan konsentrasi prokalsitonin di atas 5 ng / mL, diagnosis sepsis bakteri parah dapat dikonfirmasi secara mikrobiologis. Studi pasien dengan infeksi menunjukkan bahwa infeksi parah dapat menyebabkan pelepasan prokalsitonin sistemik. Namun, di antara pasien ini, konsentrasi prokalsitonin puncak yang sangat tinggi dikaitkan dengan komplikasi septik. Korelasi prokalsitonin dengan tingkat keparahan infeksi dikonfirmasi oleh temuan konsentrasi serum hingga 200 ng / mL (2000 kali dari nilai normal) pada pasien dengan syok septik (Assicot, 1993).

Mortalitas pada sepsis berhubungan dengan meningkatnya kadar prokalsitonin, dan dapat dibuktikan dalam penelitian ini bahwa prokalsitonin merupakan biomarker yang sensitif dan spesifik dalam mendeteksi adanya peningkatan keparahan sepsis. Hal ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Agarwal yang dilakukan di India pada tahun 2011-2013 yang bertujuan membandingkan kegunaan prokalsitonin, CRP dan jumlah total leukosit dengan nilai derajat keparahan penyakit PSI dan CURB65, mendapatkan hasil bahwa prokalsitonin merupakan prediktor yang lebih baik dalam memprediksi kematian daripada PSI dan CURB65 pada pasien dengan risiko tinggi. Pasien dengan $PCT < 0,25$ ngr/L mempunyai risiko rendah pada kematian dalam 30 hari (Agarwal, 2015).

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu kebanyakan data prokalsitonin pasien hanya diambil satu kali, sehingga peneliti harus menyesuaikan data klinis dengan data prokalsitonin dengan data yang ada saja.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan positif yang kuat antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
2. Kadar Prokalsitonin pada penderita sepsis hidup lebih rendah dibandingkan penderita sepsis yang meninggal
3. Nilai cut off kadar Prokalsitonin yang signifikan dalam menentukan mortalitas pada pasien sepsis adalah 9,725.
4. Nilai Relative Risk (RR) kadar prokalsitonin terhadap mortalitas penderita sepsis sebesar 12,44 yang artinya pasien dengan kadar Prokalsitonin > 9,725 memiliki resiko 12,44 kali mengalami kematian

Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian, maka saran dari peneliti adalah sebagai berikut:

1. Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan pengambilan data prokalsitonin secara berkala, baik data klinis maupun data laboratorium, sehingga data yang diperoleh lebih akurat.
2. Pada penelitian selanjutnya, disarankan untuk menentukan populasi yang lebih luas, sehingga dapat diperoleh sampel yang lebih banyak. Hal ini diharapkan dapat mempermudah generalisasi hasil penelitian.

Daftar Pustaka

1. Anwar, 2004. Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner. e-USU Repository. 2004. Universitas Sumatera Utara. Diunduh melalui: <http://suluptek.com/documents/FaktorRisikoPenyakitJantungKoroner.pdf>

(Diakses pada tanggal 10 September 2018).

2. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ. Endothelial lipase is increased in vivo by inflammation in humans. *Circulation*. 2008; 117(5):678-85.
3. Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R.M. and Sibbald, W.J., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. 1992: 101(6), pp.1644-1655.
4. Brun-Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., Dellamonica, P., Gouin, F., Lepoutre, A., Regnier, B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. *Jama*, 1995: 274(12), 968-974.
5. Castle, S.C., Uyemura, K., Fulop, T. et al. Host resistance and immune responses in advanced age. (v)*Clin Geriatr Med*. 2007; 23: 463-479
6. Dellinger, Levy, Rhodes, Annane, Gerlach, Opal, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165-228.
7. Freund Y, Delorme S, Goulet H, Bernard M, Riou B, Hausfater P. Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection. *Biomarkers*. 2012;17(7):590-596.
8. Guntur AH, Setiadi S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata MK, Setiyohadi B, Syam AF, Sepsis. Dalam Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid III, Edisi VI.

- Interna Publishing, Jakarta. FK UI. 2014; 3(6): 692-699.
9. Guyton., Hall, J.E., Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Ed. University of Mississippi Medical Center: Saunders. Mississippi. 2006.
 10. Hotchkiss, R. S., & Karl, I. E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2003; 348(2), 138-150.
 11. Japardi, I. (2002). Manifestasi Neurologik Shock Sepsis. *Manifestasi Neurologik Shock Sepsis*. 2002: 14(8):15-31.
 12. Kentjono, W.A. SIRS-Sepsis pada Penderita Karsinoma Nasofaring pasca Radioterapi dan Kemoterapi. Bagian/SMF THT FK Unair/RSUD Dr. Soetomo. Surabaya. 2005.
 13. Khwannimit, B., & Bhurayanontachai, R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiology & Infection*, 2009: 137(9), 1333-1341.
 14. Kumar, A., Ellis, P., Arabi, Y., Roberts, D., Light, B., Parrillo, J. E., Peters, C. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*, 2009: 136(5), 1237-1248.
 15. Leena B. Mithal, Hannah L. Palac, Ram Yogev, Linda M. Ernst, Karen K. Mestan. Cord Blood Acute Phase Reactants Predict Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Infants. 2017: 6(2):9-12.
 16. Lilly, L.S., (editor). *Pathophysiology of Heart Disease*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2011. Diunduh melalui <http://www.medicinesia.co.id/download/file-pathophysiology-of-heart-disease-leonard-s-lil/> (Diakses pada tanggal 8 September 2018).
 17. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
 18. MCGowan Jr, J. E., Bratton, L., Klein, J. O., & Finland, M. Bacteremia in febrile children seen in a walk-in pediatric clinic. *New England Journal of Medicine*, 1973: 288(25), 1309-1312.
 19. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care*. 2009;13(1):R28. doi:10.1186/cc7733
 20. Munaf, S., Kumpulan Kuliah Farmakologi. Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2009.
 21. Murray, RK, et al. *Biokimia harper* edisi 27, EGC, Jakarta. 2009.
 22. Nasir N, Jamil B, Siddiqui S, Talat N, Khan FA, Hussain R. Mortality in Sepsis and its relationship with Gender. *Pak J Med Sci* 2015;31(5)
 23. Neviere, R., Parsons, P., & Wilson, K. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions, epidemiology, and prognosis. *UpToDate*, Parsons, PE (Ed), UpToDate. 2012.
 24. Remick, D. G. (2007). Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*, 170(5), 1435-1444.

25. Setiati TE, Soemantri A. Sepsis Dan Disfungsi Organ Multipel Pada Anak. Semarang: Pelita Insani, 2009. Logistic Organ Dysfunction. Sari Pediatri, 2006: 15(2), 116-21.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
27. Sudigdo S. dan Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Klinis Edisi ke-4, Jakarta: CV. Sagung Seto. 2011.
28. Suharto A. Patofisiologi Syok Septik dalam : Update on Shock. Pertemuan Ilmiah Terpadu I, ed. Suharto, A. Abadi, N.M. Rehatta, T. Ontoseno. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya. 2000; 57-67.
29. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 13: 426-435
30. Wong, F., Bernardi, M., Balk, R., Christman, B., Moreau, R., Garcia-Tsao, G., Navasa, M. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut. 2005; 54(5), 718-725.
31. World Health Organization. WHO Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Online [WWW]. 2018. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135//9789241501507_eng.pdf?sequence=1 (Diakses 12 September 2018)
32. Yulianti, E., Pudjadi, A. H., Said, M., Suyoko, E. D., Satari, H. I., & Gayatri, P. Hubungan antara Kadar High Density Lipoprotein dengan Derajat Sepsis Berdasarkan Skor Pediatric