

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

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**Teshania Prameswari Rahardi
NIM : 165070107111039**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

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

Oleh :

Teshania Prameswari Rahardi

NIM 165070107111039

Telah diuji pada

Hari : Senin

Tanggal : 16 Desember 2019

dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji-I

Prof. Dr. dr. R. Mohammad Muljohadi Ali,

Sp.FK

NIP.19470906 197803 1 002

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji-III,

dr. Agustin Iskandar, M.Kes,

Sp.PK(K)

NIP.1973081

dr. Heri Sutanto, Sp.PD

NIP.302-09031982-122014-6687

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran,

dr. Triwahju Astuti, MKes,

SpP(K)

NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Teshania Prameswari Rahardi

NIM : 165070107111039

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis benar-benar karya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini hasil plagiat karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 2 Desember 2019

Yang membuat

pernyataan,

Teshania Prameswari

Rahardi

NIM. 165070107111039

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Hubungan antara Kadar Prokalsitonin dengan Mortalitas pada Pasien Sepsis yang Dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang”.

Dalam penyusunan dan penulisan tugas akhir ini, tidak terlepas dari bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak, sehingga dalam kesempatan ini saya menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Wisnu Barlianto, Msi.Med, Sp.A(K), selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K), selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K) selaku pembimbing pertama yang dengan sabar telah membimbing saya untuk bisa menyusun tugas akhir ini, dan senantiasa memberi semangat sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik.
4. dr. Heri Sutanto, Sp.PD selaku pembimbing kedua yang juga dengan sabar telah membimbing saya untuk bisa menyusun tugas

akhir ini, dan senantiasa memberi semangat sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik.

5. dr. Yenny, dan dr. Deasy, selaku PPDS Patologi Klinik RSSA

Malang yang telah membantu saya dalam melaksanakan pengambilan data.

6. Kedua orang tua saya, Ary Septa Dhinawati dan IGNTB Bimantara, yang telah sepenuh hati berjuang membesarkan, merawat, mendukung, dan mendoakan saya tiada hentinya hingga saya dapat melangkah sejauh ini.

7. Eyang putri saya, yaitu Liliek Soekiarti, yang telah sepenuh hati memberikan saya dukungan terbaik dan mendoakan saya tiada hentinya hingga saya dapat melangkah sejauh ini.

8. Adik dan Om saya, Gusti Ayu Tetavianna Callula Arameita dan Desianto Hertri Prasetyo, yang selalu mendukung dan mendoakan apapun langkah-langkah yang saya jalani.

9. Sahabat-sahabat saya "*baris depan*" di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, yaitu Eman, Angie, Yoges, Novel, Thea, dan Sherly yang sudah menjadi *support system* terbaik.

10. Sahabat-sahabat saya UB MUN Club Angels, yaitu Valen, Audrey, Tya, Tivanny, yang selalu ada untuk saya dalam susah maupun senang.

11. *My special person*, Gilbert El Falah, yang selalu memotivasi, menemani, mendoakan dan membantu saya untuk menjadi lebih baik, dan selalu ada untuk saya dalam susah maupun senang.

12. Teman-teman kelompok penelitian sepsis, yaitu Almira, Ogan, Fadiah, Desy, Yoga, Salman, dan Ririn, yang telah bekerjasama dengan baik untuk kelancaran tugas akhir ini.

13. Teman-teman UB MUN Club, yang selalu menjadikan Malang seperti rumah kedua bagi saya.

14. Sahabat sejak SMA saya, Devi dan Oik yang selalu menemani dan mendukung saya hingga saat ini.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Akhir kata, semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 2 Desember 2019

Penulis

ABSTRAK

Rahardi, Teshania. 2019. *Hubungan antara Kadar Prokalsitonin dengan Mortalitas Penderita Sepsis yang Dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang*. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K). (2) dr. Heri Sutanto, Sp.PD.

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. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cohort* prospektif. Subyek penelitian sebanyak 32 pasien yang diambil dengan teknik *consecutive sampling*. 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 korelasi 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). Kesimpulannya adalah terdapat hubungan positif yang sedang antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas penderita sepsis.

Kata kunci : sepsis, Prokalsitonin, mortalitas

ABSTRACT

Rahardi, Teshania. 2019. *Hubungan antara Kadar Prokalsitonin dengan Mortalitas Penderita Sepsis yang Dirawat di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang*. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK. (2) dr. Heri Sutanto, Sp.PD.

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. This study uses an observational analytic method with a prospective cohort approach. Research subjects were 32 patients who were taken by consecutive sampling technique. The independent T-test results obtained significant differences in the levels of Procalcitonin according to patient's mortality with a significance of $p = 0,000$ ($\alpha 0.05$). Pearson correlation test results showed a moderate positive relationship between levels of Procalcitonin with 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). The conclusion is that there is a moderate positive relationship between procalcitonin levels and mortality in patients with sepsis.

Keywords : sepsis, Procalcitonin, mortality

DAFTAR ISI

Judul	i
Lembar Pengesahan	ii



Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Daftar Singkatan	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
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	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Definisi Sepsis	5
2.1.2 Etiologi	7
2.1.3 Faktor Risiko	11
2.1.4 Patofisiologi	13
2.1.4.1 Jalur Sitokin	13
2.1.4.2 Jalur Non-Sitokin	17
2.1.4.3 Aktivasi Sistem Koagulasi	18
2.1.4.4 Aktivasi Sistem Komplemen	19
2.1.4.5 Produksi Beta Endorfin	19
2.1.5 Manifestasi Klinis	24
2.1.6 Diagnosis Sepsis	25
2.2 Prokalsitonin	26
2.2.1 Definisi	26
2.2.2 Biosintesis Prokalsitonin	27

2.2.3 Pemeriksaan Kadar Prokalsitonin	30
---	----

2.2.4 Prokalsitonin Sebagai Penanda Diagnosis.....	31
--	----

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep.....	34
--------------------------	----

3.2 Hipotesis Penelitian.....	36
-------------------------------	----

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian	37
--------------------------------	----

4.2 Populasi dan Subyek Penelitian.....	37
---	----

4.2.1 Identifikasi dan Batasan.....	37
-------------------------------------	----

4.2.2 Subyek.....	37
-------------------	----

4.2.1.1.....	K
--------------	---

riteria Inklusi	38
-----------------------	----

4.2.1.2.....	K
--------------	---

riteria Eksklusi	38
------------------------	----

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	39
---------------------------------------	----

4.4 Variabel Penelitian	39
-------------------------------	----

4.4.1 Variabel Bebas	39
----------------------------	----

4.4.2 Variabel Terikat.....	39
-----------------------------	----

4.5 Definisi Operasional	39
--------------------------------	----

4.6 Alat dan Bahan.....	40
-------------------------	----

4.7 Prosedur Penelitian.....	41
------------------------------	----

4.8 Alur dan Desain Penelitian.....	42
-------------------------------------	----

4.9 Analisis Data	42
-------------------------	----

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian	46
----------------------------	----

5.1.1 Karakteristik Subyek Penelitian	46
---	----

5.1.2 Distribusi Kadar Prokalsitonin Berdasarkan Mortalitas	46
---	----

5.1.2.1 Pada Pasien Meninggal.....	46
------------------------------------	----

5.1.2.2 Pada Pasien Pulang	48
----------------------------------	----

5.2 Analisis Hasil Pemeriksaan Kadar Prokalsitonin	49
--	----

5.2.1 Uji Normalitas Data.....	49
--------------------------------	----

5.2.2 Uji T Tidak Berpasangan	50
-------------------------------------	----

5.2.3 Uji Korelasi Pearson	50
----------------------------------	----

5.2.4 Penentuan <i>Cut-off</i> dan <i>Relative Risk</i>	51
---	----

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subyek Penelitian	53
---	----

6.2 Analisis Data Kadar Prokalsitonin berdasarkan Mortalitas Penderita Sepsis	54
---	----

6.2.1 Uji Beda Kadar Prokalsitonin berdasarkan Mortalitas Penderita Sepsis	54
--	----

6.2.2 Hubungan antara Kadar Prokalsitonin berdasarkan Mortalitas Penderita Sepsis	55
---	----

6.2.3 <i>Cut Off</i> dan <i>Relative Risk</i> Kadar Prokalsitonin terhadap Mortalitas Penderita Sepsis	56
--	----

6.3 Implikasi Penelitian	58
--------------------------------	----

6.4 Keterbatasan Penelitian	58
-----------------------------------	----

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan	59
----------------------	----

7.2 Saran	59
-----------------	----

Daftar Pustaka	60
----------------------	----

Lampiran	65
----------------	----

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tipe organisme pasien infeksi dengan kultur positif.....	10
Tabel 4.1 Tabel 2X2 untuk <i>Cohort</i>	43
Tabel 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	46
Tabel 5.2 Tabel 2X2 Analisis <i>Relative Risk</i> Kadar Prokalsitonin.....	52



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi Sepsis.....	17
Gambar 5.1 Grafik Distribusi Kadar Prokalsitonin pada pasien meninggal	47
Gambar 5.2 Grafik Distribusi Kadar Prokalsitonin pada pasien pulang ...	48
Gambar 5.3 Grafik <i>Mean</i> kadar Prokalsitonin berdasarkan mortalitas....	49
Gambar 5.4 Kurva ROC Kadar Prokalsitonin.....	51



Lampiran 1. Uji Normalitas Data.....	65
Lampiran 2. Uji T Tidak berpasangan.....	48
Lampiran 3. Uji Korelasi Pearson Prokalsitonin dengan Mortalitas.....	49
Lampiran 4. Kurva ROC, Area Under The Curve, dan Cut-off Prokalsitonin 50	
Lampiran 5. <i>Relative Risk</i> Prokalsitonin terhadap Mortalitas.....	54



DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
AUC	: <i>Area Under the Curve</i>
CARS	: <i>Compensatory Anti-Inflammatory Reaction Syndrome</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LSECs	: <i>Liver Sinusoidal Endothelial Cells</i>
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MODS	: <i>Multi-Organ Dysfunction Syndrome</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PD1	: <i>Programmed Cell Death 1</i>
qSOFA	: <i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
ROC	: <i>Receiver Operation Characteristic</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RR	: <i>Relative Risk</i>

SD : *Standard Deviation*

SIRS : *Systemic Inflammation Response Syndrome*

SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*

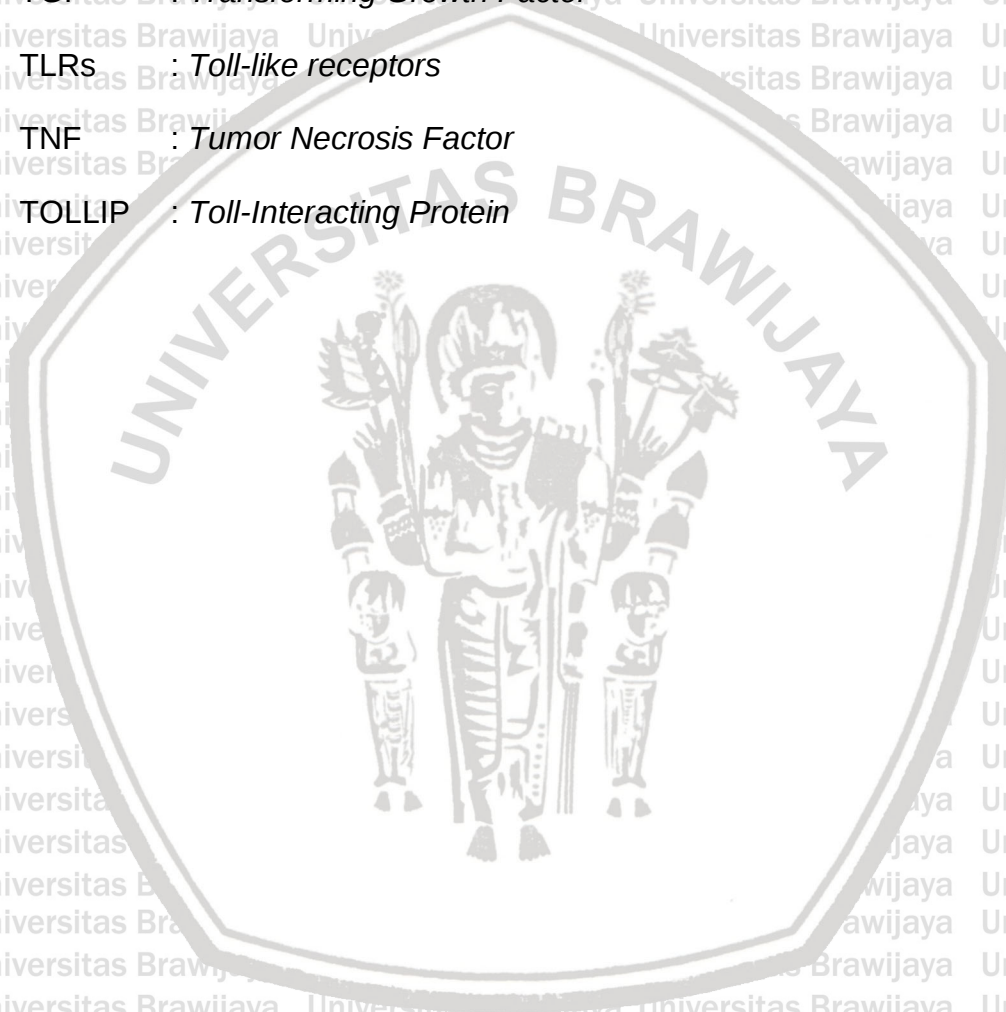
TFPI : *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

TGF : *Transforming Growth Factor*

TLRs : *Toll-like receptors*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

TOLLIP : *Toll-Interacting Protein*



BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis adalah keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan karena disregulasi respon tubuh terhadap infeksi yang melukai jaringan dan organ pada tubuh. Penggunaan kriteria *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) untuk mengidentifikasi sepsis dianggap tidak membantu lagi. Kriteria SIRS tidak menggambarkan adanya respon disregulasi yang mengancam jiwa. 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. Dalam protokol yang dikeluarkan pada tahun 2016, target resusitasi *Early Goal-Directed Therapy* (EGDT) dihilangkan, dan merekomendasikan terapi cairan kristaloid minimal sebesar 30 ml/ kgBB dalam 3 jam atau kurang. (Singer et al, 2016)

Sepsis merupakan kondisi yang masih menjadi masalah kesehatan dunia karena pengobatannya yang sulit sehingga angka kematiannya cukup tinggi. Penelitian yang dilakukan di Inggris pada tahun 2001 sampai dengan tahun 2010 oleh Mc. Pherson et al. (2013) menyatakan bahwa 1 dari 20 kematian yang terjadi di Inggris diakibatkan oleh sepsis, dengan prevalensi kejadian sebesar 5,5% untuk wanita dan 4,8% untuk pria. Angka kejadian sepsis yang dilaporkan di Amerika tercatat 750.000 setiap tahunnya dan kematian sekitar 2% kasus terkait dengan kejadian severe sepsis (Angus & Poll, 2013). Angka kejadian sepsis di negara berkembang cukup tinggi yaitu 1,8 sampai 18 per 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian sebesar 12 sampai 68%, sedangkan di

negara maju angka kejadian sepsis berkisar antara 3 per 1000 kelahiran hidup dengan angka kematian 10,3%. Sedangkan data angka kejadian sepsis di Indonesia masih tinggi yakni 8,7 sampai 30,29% dengan angka kematian 11,56% sampai 49,9%. Berdasarkan perkiraan *World Health Organization* (WHO) terdapat 10 juta kematian neonatus setiap tahun dari 130 juta bayi yang lahir setiap tahunnya. Kejadian sepsis di Indonesia berkisar antara 1,5-3,72% pada beberapa rumah sakit rujukan di Indonesia, sedangkan angka kematian berkisar antara 37,09-80% (Aulia et al., 2003).

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. Penanda yang ideal haruslah memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, dapat dideteksi dengan cepat, mudah dikerjakan, tidak mahal, dan berhubungan dengan berat ringannya penyakit dan prognosis. (Purba, 2010)

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. (Fioretto, 2008)

Prokalsitonin memiliki akurasi yang cukup baik sebagai prediktor mortalitas pada sepsis. Assicot, 1993 pada penelitiannya yang berjudul *High serum Procalcitonin concentrate and infection* menunjukkan bahwa kenaikan

konsentrasi prokalsitonin sebanding dengan tingkat keparahan invasi mikroba (Assicot et al., 1993).

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. Selanjutnya, IL-6 dan IL-8 meningkat setelah perfusi rhTNF dan mencapai puncaknya beberapa jam sebelum prokalsitonin. Dapat dikatakan bahwa peningkatan kadar serum PCT dimediasi oleh sitokin rhTNF- α dan *recombinant human Interleukin-6* (rhIL-6). Protein C-reaktif dan SAA merespons rangsangan yang sama tetapi lebih lambat. (Whicher et al, 2001)

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. Pasien dengan PCT < 0,25 ngr/L mempunyai risiko rendah pada kematian dalam 30 hari (Agarwal, 2015).

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.

1.1. Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara prokalsitonin dengan mortalitas pada penderita sepsis di RS Saiful Anwar Malang?

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar Prokalsitonin dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

1.2.2 Tujuan Khusus

- 1). Menganalisa kadar Prokalsitonin pada pasien sepsis yang meninggal setelah dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
- 2). Menganalisa kadar Prokalsitonin pada pasien sepsis yang masih hidup setelah dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
- 3). Menganalisa perbedaan kadar Prokalsitonin antara pasien sepsis yang hidup dan meninggal
- 4). Menganalisis ROC dan *cut off* kadar Prokalsitonin dalam menentukan mortalitas pasien

5). Menganalisa *relative risk* prokalsitonin sebagai prediktor kematian pada pasien sepsis

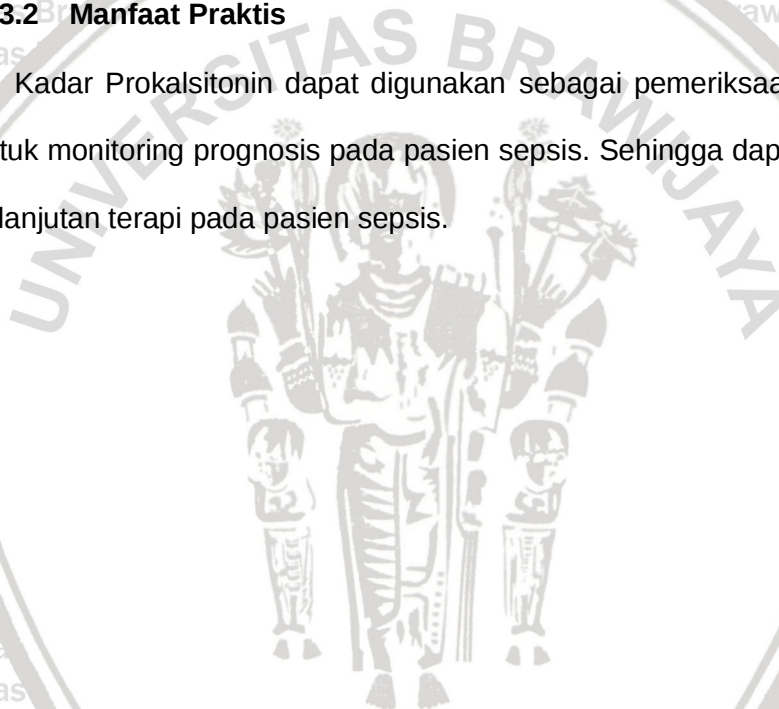
1.3 Manfaat Penelitian

1.3.1 Manfaat Akademis

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut tentang peran kadar Prokalsitonin pasien dalam patogenesis dan pengembangan monitoring sepsis.

1.3.2 Manfaat Praktis

Kadar Prokalsitonin dapat digunakan sebagai pemeriksaan laboratorium untuk monitoring prognosis pada pasien sepsis. Sehingga dapat menentukan kelanjutan terapi pada pasien sepsis.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respons host yang tidak teratur terhadap infeksi yang disebabkan oleh suatu sindrom respon inflamasi sistemik dari host terhadap infeksi (*Consensus Conference on Standardized Definition of Sepsis*, 1991).

Sepsis muncul ketika respons tubuh terhadap infeksi melukai jaringan dan organnya sendiri. Jika tidak segera dikenali dan ditangani dengan segera, hal itu dapat menyebabkan syok septik, kegagalan organ ganda dan kematian. Ini adalah komplikasi serius infeksi di semua negara dan khususnya di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi baru lahir. (WHO, 2018).

Sepsis yang diikuti dengan penyulit disfungsi organ disebut sebagai sepsis berat, yang mana nantinya akan dapat berlanjut menjadi keadaan syok sepsis, yang didefinisikan sebagai hipotensi menetap akibat sepsis meskipun dengan resusitasi cairan adekuat (Singer et al., 2016). Syok sepsis didefinisikan sebagai kondisi lanjut dari sepsis dimana abnormalitas metabolisme seluler dan sirkulasi yang menyertai pasien cukup berat sehingga dapat meningkatkan mortalitas Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi berdasarkan adanya sepsis yang disertai hipotensi persisten yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan agar *Mean Arterial Pressure* ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum >2 mmol/L (18mg/dl) walaupun telah diberi resusitasi yang adekuat (Rhodes et al., 2017).

Berdasarkan pernyataan tersebut, dilakukan penyempurnaan kriteria baru menggunakan *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score. Score SOFA menggunakan fungsi pernafasan, pemeriksaan koagulasi, fungsi hati, fungsi jantung, dan fungsi sistem saraf pusat untuk mendiagnosis penderita sepsis di ruang intensif. Sedangkan untuk pasien sepsis diluar ruang intensif, direkomendasikan menggunakan *quick* SOFA untuk mendiagnosis penderita sepsis. *Quick* SOFA menggunakan parameter frekuensi pernafasan > 22 kali/menit, gangguan status mental akut, dan tekanan darah sistolik < 100 mmHg sebagai parameter.

2.1.2 Etiologi

Mayoritas kasus-kasus sepsis disebabkan oleh infeksi-infeksi bakteri gram negatif dengan persentase 60-70% kasus, beberapa disebabkan oleh infeksi-infeksi jamur, dan sangat jarang disebabkan oleh penyebab-penyebab lain dari infeksi atau agen-agen yang mungkin menyebabkan SIRS. Agen-agen infeksius, biasanya bakteri-bakteri, mulai menginfeksi hampir segala lokasi organ atau alat-alat yang ditanam (contohnya, kulit, paru, saluran pencernaan, tempat operasi, kateter intravena, dll.). Agen-agen yang menginfeksi atau racun-racun mereka (atau kedua-duanya) kemudian menyebar secara langsung atau tidak langsung kedalam aliran darah. Ini mengizinkan mereka untuk menyebar ke hampir segala sistim organ lain. Kriteria SIRS berakibat ketika tubuh mencoba untuk melawan kerusakan yang dilakukan oleh agen-agen yang dilahirkan darah ini. Sepsis bisa disebabkan oleh mikroorganisme yang sangat bervariasi, meliputi bakteri aerobik, anareobik, gram positif, gram negatif, jamur, dan virus (Leena, 2017).

- 1) Bakteri gram negatif yang sering menyebabkan sepsis adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Bakteriodes sp.*, dan *Proteus sp.*

Bakteri gram negatif mengandung liposakarida pada dinding selnya yang disebut endotoksin. Apabila dilepaskan dan masuk ke dalam aliran darah, endotoksin dapat menyebabkan berbagai perubahan biokimia yang merugikan dan mengaktifasi imun dan mediator biologis lainnya yang menunjang timbulnya syok sepsis.

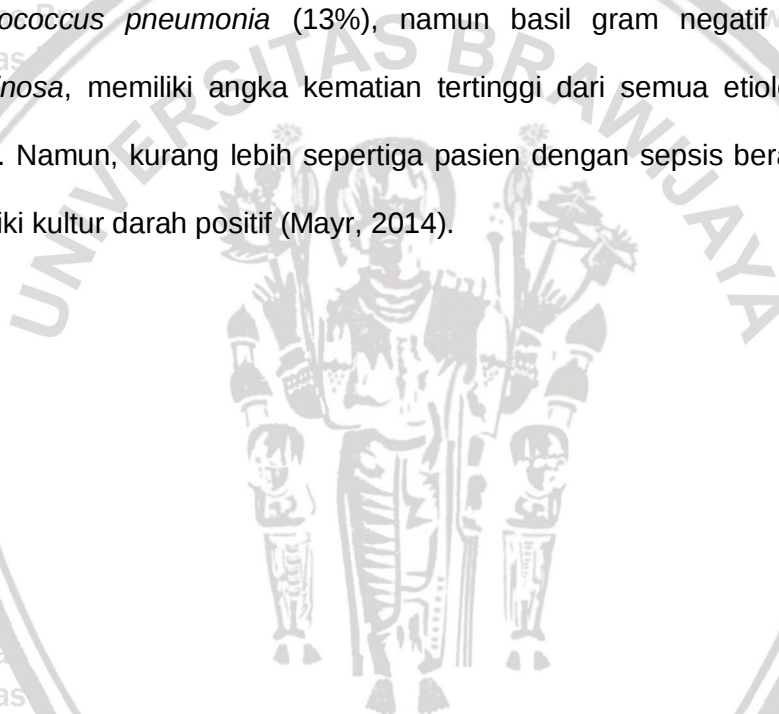
- 2) Bakteri gram positif yang sering menyebabkan sepsis adalah *Staphylococcus*, *Streptococcus* dan *Pneumococcus*. Organisme gram positif melepaskan eksotoksin yang berkemampuan menggerakkan mediator imun dengan cara yang sama dengan endotoksin.

Tipe organisme yang menyebabkan sepsis berat merupakan salah satu faktor penting penentu prognosis. Walaupun beberapa studi telah mengungkapkan adanya peningkatan organisme gram positif sebagai penyebab, studi terbaru dari European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) melaporkan bahwa organisme gram negatif masih mendominasi (62.2% vs. 46.8%). Pola organisme penginfeksi masih menyerupai studi – studi terdahulu, dengan organisme yang mendominasi adalah *Staphylococcus aureus* (20.5%), *Pseudomonas species* (19.9%), Enterobacteriaceae (terutama *E. coli*, 16.0%), fungi (19%), dan ada pula *Acinetobacter* yang menyumbang 9% dari total infeksi.

Organisme yang dihubungkan dengan kematian di rumah sakit dalam analisis regresi logistik multivariat adalah Enterococcus, *Pseudomonas*, dan *Acinetobacter species* (Mayr, 2014).

Suatu metaanalisis besar dari 510 studi melaporkan bahwa bakteremia gram negatif dihubungkan dengan angka kematian yang lebih tinggi

dibandingkan gram positif. Infeksi yang menyebar melalui aliran darah paling umum disebabkan oleh bakteri koagulase negatif *Staphylococcus* dan *E. coli*, namun hubungannya dengan kematian relatif rendah (berturut – turut 20% and 19%) dibandingkan dengan *Candida* (43%) dan *Acinetobacter* (40%). Pneumonia gram positif oleh karena *Staphylococcus aureus* menyumbang angka kematian yang lebih tinggi (41%) dibandingkan dengan yang disebabkan oleh karena bakteri gram positif yang paling umum menyebabkan pneumonia yaitu *Streptococcus pneumonia* (13%), namun basil gram negatif *Pseudomonas aeruginosa*, memiliki angka kematian tertinggi dari semua etiologi pneumonia (77%). Namun, kurang lebih sepertiga pasien dengan sepsis berat tidak pernah memiliki kultur darah positif (Mayr, 2014).



Tabel 2.1 Tipe organisme pasien infeksi dengan kultur positif (Martin GS, 2012)

	Frekuensi (%)	OR (95% CI)
Gram positif	46.8	
<i>Staphylococcus aureus</i>	20.5	0.8 (0.6-1.1)
<i>Enterococcus</i>	10.9	1.6 (1.1-2.3)
<i>S. epidermidis</i>	10.8	0.9 (0.7-1.2)
<i>S. pneumoniae</i>	4.1	0.8 (0.5-1.4)
Lain-lain	6.4	0.9 (0.7-1.2)
Gram negatif	62.2	
<i>Pseudomonas species</i>	19.9	1.4 (1.2-1.6)
<i>Escherichia coli</i>	16.0	0.9 (0.7-1.1)
<i>Klebsiella species</i>	12.7	1.0 (0.8-1.2)
<i>Acinetobacter species</i>	8.8	1.5 (1.2-2.0)
Enterobacter	7.0	1.2 (0.9-1.6)
Lain-lain	17.0	0.9 (0.7-1.3)
Anaerob	4.5	0.9 (0.7-1.3)
Bakteri yang lain	1.5	1.1 (0.6-2.0)
Fungi		
<i>Candida</i>	17.0	1.1 (0.9-1.3)
<i>Aspergillus</i>	1.4	1.7 (1.0-3.1)
Lain-lain	1.0	1.9 (1.0-3.8)
Parasit	0.7	1.3 (0.5-3.3)
Organisme lain	3.9	0.9 (0.6-1.3)

Sepsis dapat dipicu oleh infeksi di bagian manapun dari tubuh. Daerah infeksi yang paling sering menyebabkan sepsis adalah paru-paru, saluran kemih, perut, dan panggul. Jenis infeksi yang sering dihubungkan dengan sepsis yaitu (NHS, 2014):

- 1) Infeksi paru-paru (pneumonia)
- 2) Flu (influenza)
- 3) Appendiksitis
- 4) Infeksi lapisan saluran pencernaan (peritonitis)
- 5) Infeksi kandung kemih, uretra, atau ginjal (infeksi traktus urinarius)
- 6) Infeksi kulit, seperti selulitis, sering disebabkan ketika infus atau kateter telah dimasukkan ke dalam tubuh melalui kulit
- 7) Infeksi pasca operasi
- 8) Infeksi sistem saraf, seperti meningitis atau encephalitis.

2.1.3 Faktor Risiko

Menurut Brun-Buisson (1995), ada beberapa faktor resiko sepsis, yaitu :

- 1) Usia

Acuan pustaka menyebutkan bahwa pasien sepsis dengan usia tua cenderung meninggal lebih awal. Didapatkan pasien derajat sepsis terbanyak berusia 60-74 dan 75-90 tahun yang dikategorikan sebagai usia tua atau geriatri. Pasien sepsis dengan usia tua sering meninggal lebih awal pada saat masa perawatan pasien di rumah sakit. Respon imun bawaan dan respon imun adaptif menurun oleh penuaan yang sebagian besar memberi kontribusi terhadap peningkatan kejadian infeksi pada orang tua. Respon imun adaptif yang rendah dikaitkan sebagai

penyebab untuk fungsi kekebalan tubuh yang menurun di usia tua.

Penelitian dalam dekade terakhir menunjukkan beberapa perubahan yang berkaitan dengan usia sel-sel dari sistem kekebalan tubuh bawaan yang juga merupakan faktor penyebab sistem imun menurun. Dalam sistem imun adaptif, jumlah sel B dan generasi sel T menurun oleh penuaan, yang menyebabkan berkurangnya sistem tanggapan terhadap patogen baru, namun kemampuan untuk melakukan respon yang efisien untuk patogen tetap utuh. (Tambajong, 2016)

2) Pengobatan

Antibiotik yang diberikan kepada pasien yang merupakan pertahanan pertama terhadap infeksi tidak bekerja dengan baik atau tidak sesuai karena etiologi kuman penyebab tidak diketahui. Kemungkinan lain oleh karena angka resistensi yang cukup tinggi terhadap antibiotik. Hal ini juga mungkin terjadi oleh karena penggunaan atau konsumsi antibiotik yang tidak terkontrol, sehingga angka mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan angka morbiditas ataupun angka keberhasilan (Depkes RI, 2015).

3) Jenis kelamin

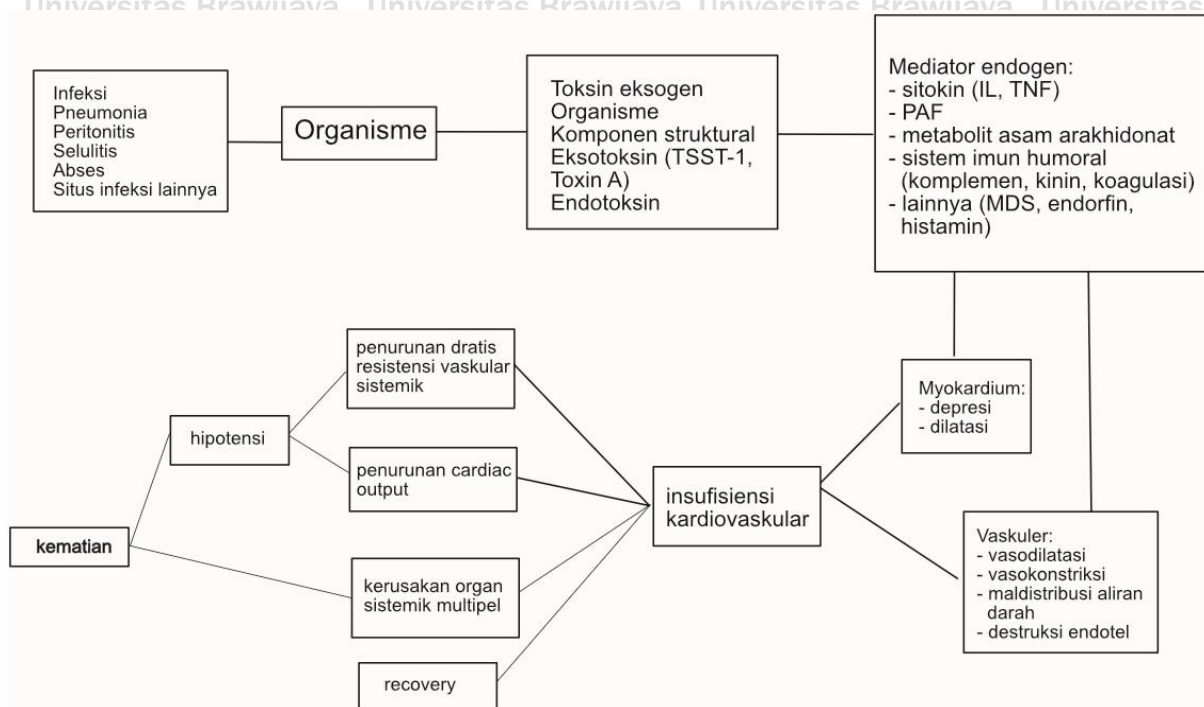
Angka kejadian sepsis tidak dipengaruhi jenis kelamin tetapi dipengaruhi usia dan jenis penyakit yang mendasarinya. Beberapa penelitian dilakukan terkait hubungan jenis kelamin dengan sepsis mendapatkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena sepsis. Laki-laki cenderung mengalami infeksi di paru, sedangkan perempuan cenderung mengalami infeksi saluran kencing. Penyebab tersering untuk sepsis ialah infeksi paru. Penelitian lain mendapatkan hasil yang beragam yaitu perempuan memiliki 10% kemungkinan terkena sepsis dan meninggal

dunia. Juga terdapat penelitian yang melaporkan bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh bermakna terhadap sepsis (Medsen T, 2013).

2.1.4 Patofisiologi

2.1.4.1 Jalur sitokin

Infeksi adalah istilah untuk menamakan keberadaan berbagai kuman yang masuk ke dalam tubuh manusia. Bila kuman berkembang biak dan menyebabkan kerusakan jaringan disebut penyakit infeksi. Pada penyakit infeksi terjadi jejas sehingga timbul reaksi inflamasi. Meskipun dasar proses inflamasi sama, namun intensitas dan luasnya tidak sama, tergantung luas jejas dan reaksi tubuh. Inflamasi akut dapat terbatas pada tempat jejas saja atau dapat meluas serta menyebabkan tanda dan gejala sistemik. Sepsis adalah suatu sindroma klinik sebagai manifestasi proses inflamasi imunologik yang terjadi karena adanya respon tubuh (imunitas) yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme (Guntur, 2014)



Bagan 2.1 Mekanisme sepsis dan syok septik dari jalur sitokin menuju kerusakan organ dan menjadi kematian. Hal tersebut meliputi faktor organisme patogen yang merangsang mediator endogen tubuh (Suharto, 2000)

Manifestasi klinik inflamasi sistemik disebut *Systemic Inflammation Respons Syndrome* (SIRS), sedangkan sepsis adalah SIRS ditambah tempat infeksi yang diketahui. Meskipun sepsis biasanya berhubungan dengan infeksi bakteri, namun tidak harus terdapat bakteriemia. Berdasarkan konferensi internasional tahun 2001 memasukkan petanda prokalsitonin (PCT) sebagai langkah awal dalam mendiagnosa sepsis. (Gatot I, 2008)

Sepsis disebabkan oleh bakteri gram negatif (70%), bakteri gram positif (20-40%), jamur dan virus (2-3%), protozoa (Japardi, 2002). Produk bakteri yang berperan penting pada sepsis adalah lipopolisakarida (LPS) yang merupakan komponen utama membran terluar bakteri gram negatif dan berperan terhadap timbulnya syok sepsis. LPS mengaktifkan respon inflamasi

sistemik yang dapat mengakibatkan syok serta *Multiple Organ Failure* (MOF).

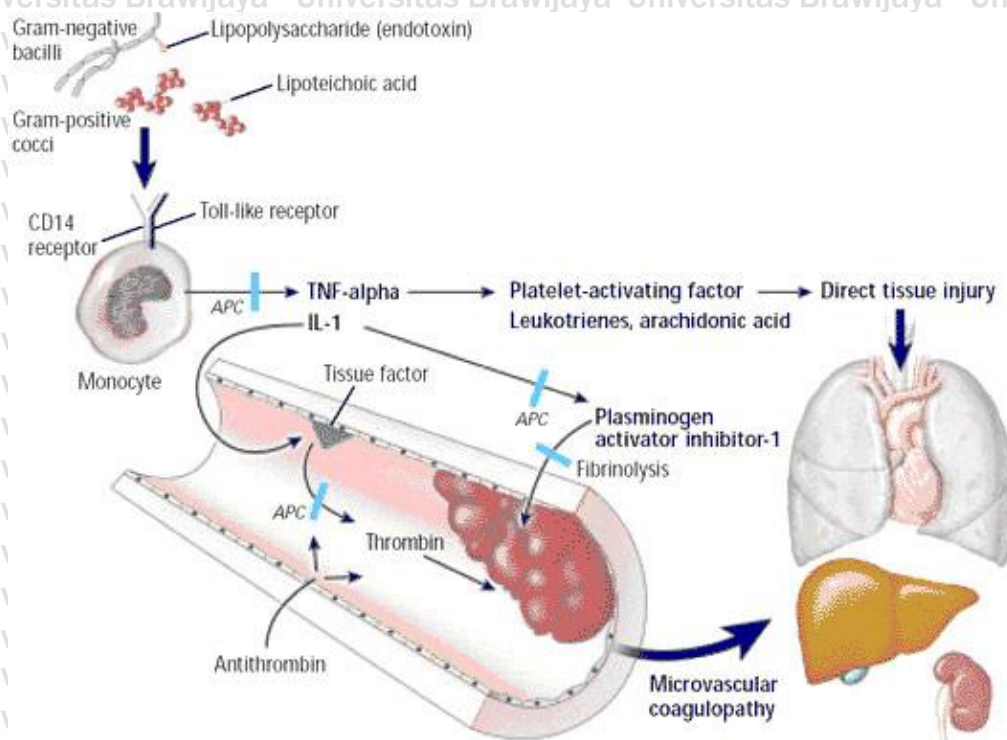
Apoptosis berperan dalam terjadinya patofisiologi sepsis dan mekanisme kematian sel pada sepsis. Pada pasien sepsis akan terjadi peningkatan apoptosis limfosit lebih besar dari 25% total limfosit di lien (Hotchkiss, 2003).

Sitokin sebagai mediator inflamasi tidak berdiri sendiri dalam sepsis, masih banyak faktor lain (nonsitokin) yang sangat berperan dalam menentukan perjalanan penyakit. Respon tubuh terhadap patogen melibatkan berbagai komponen sistem imun dan sitokin, baik yang bersifat proinflamasi maupun antiinflamasi. Termasuk sitokin proinflamasi adalah *Tumor Necrosis Factor* (TNF), interleukin-1 (IL-1), dan interferon- γ (IFN- γ) yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Termasuk sitokin antiinflamasi adalah interleukin-1 reseptor antagonis (IL-1ra), IL-4, dan IL-10 yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi atau represi terhadap respon yang berlebihan. Sedangkan IL-6 dapat bersifat sebagai sitokin pro dan anti-inflamasi sekaligus. (Guntur H, 2008)

Pelepasan sitokin menghasilkan perubahan fisiologi yang mendalam pada host, termasuk demam, takikardi, takipneu, hipotensi, dan gangguan mikrosirkulasi. Deformabilitas sel darah merah terganggu dan menjadi terjepit di mikrosirkulasi paru, mengendap, dan menurunkan aliran darah dalam sebuah usaha untuk membatasi bakteri dan terus menerus membatasi pembelahan. Genangan mikrovaskular dihasilkan, sampai 30% penurunan volume makrovaskuler hilang ke mikrosirkulasi. selanjutnya tahanan vaskuler berubah dengan ditandai penurunan aliran darah splangnikus dan mengirimkan banyak sekali jumlah cardiac output ke kulit dan otot lurik yang beristirahat. Akhirnya, aliran darah menetap dan kurangnya oksigenasi menghasilkan apoptosis dan

nekrosis endotelial, memulai terjadinya koagulopati, melalui aktivasi faktor jaringan yang terinduksi dari jalur koagulasi eksternal. Selanjutnya, thrombin mengaktifasi sel endotelial yang menginduksi leukosit, sebuah mekanisme yang berperan sentral dari sepsis yang diinduksi inflamasi dan kerusakan jaringan (Wong, 2005).

Masuknya mikroorganisme penginfeksi ke dalam tubuh akan menimbulkan reaksi yang berlebihan dari sistem imun dan menyebabkan aktivasi APC yang akan mempresentasikan mikroorganisme tersebut ke limfosit. APC akan mengeluarkan mediator-mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, C5a dan lainnya, yang menimbulkan SIRS dan MOD yang dihasilkan oleh sel limfosit akan menyebabkan limfosit teraktivasi dan berproliferasi serta berdiferensiasi menjadi sel efektor. Sel-sel imun yang paling terlihat mengalami disregulasi apoptosis ini adalah limfosit. Apoptosis limfosit ini terjadi pada semua organ limfoid seperti lien dan timus (Hotchkiss et al., 2005). Apoptosis limfosit juga berperan penting terhadap terjadinya patofisiologi sepsis. Apoptosis limfosit dapat menjadi penyebab berkurangnya fungsi limfosit pada pasien sepsis (Remick, 2007).



Gambar 2.1 Patofisiologi sepsis yang diawali oleh infeksi patogen yang menyebabkan kerusakan jaringan. Kerusakan jaringan tersebut dimediasi oleh mediator proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan *Interleukin* (IL). (McGowan, 2006)

2.1.4.2 Jalur non-sitokin

LPS mengaktifasi kaskade koagulasi dan komplemen. Pada kaskade koagulasi, makrofag mengaktifkan bradikinin melalui faktor XII yang menyebabkan vasodilatasi dan kebocoran plasma. Makrofag dapat teraktivasi untuk melepaskan TF yang mengakibatkan deposit fibrin pada sel endotel. Sedangkan pada kaskade komplemen, anafilatoksin C5a memicu terjadinya vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Sistem komplemen sendiri merupakan suatu kaskade protein yang membantu pembersihan organisme patogen. Penelitian pada binatang percobaan menemukan bahwa penghambatan kaskade komplemen me-
 nurunkan inflamasi dan meningkatkan mortalitas binatang percobaan (Setiati, 2009).

Mediator lipid juga berperan dalam patogenesis sepsis dan syok septik. Pelepasan asam arakidonat (eikosanoid) menyebabkan kerusakan pembuluh darah, agregasi PMN dan oksigen radikal toksik. Tromboksan menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit. Prostaglandin menyebabkan vasodilatasi dan edema perivaskuler. Leukotrien menyebabkan vasodilatasi dan kebocoran pembuluh darah. Nitric oxide yang dilepas oleh sel endotel, hepatosit dan makrofag menyebabkan hipotensi dan syok septik karena vasoplegi (Neviere, 2008).

2.1.4.3 Aktivasi sistem koagulasi

Aktivitas pembekuan darah intrinsik diaktivasi oleh interaksi antara endotoksin dan faktor koagulasi XII (faktor Hageman). Ketika faktor XII teraktivasi, hal ini merupakan awal terjadinya pembekuan akibat konversi fibrinogen menjadi fibrin. Endotoksin baik secara langsung maupun melalui sitokin menginduksi pelepasan faktor jaringan oleh monosit dan sel endotel, serta mengaktivasi faktor VII dan sistem pembekuan darah intrinsik. Pembekuan darah juga terjadi akibat menurunnya kadar antitrombin III dan tissue plasminogen activator serta meningkatnya kadar *plasminogen activator inhibitor-1* (Guntur, 2006).

Selain itu faktor Hageman juga merangsang perubahan prekalkrein menjadi kalikrein yang mempengaruhi perubahan kininogen menjadi bradikinin.

Bradikinin menyebabkan hipotensi melalui vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan penurunan tahanan vaskuler. Deposit fibrin intravaskuler menimbulkan DIC, suatu gejala penting pada sepsis selain hipotensi dan syok. Kerusakan dinding pembuluh darah juga disebabkan oleh

enzim elastase yang diproduksi neutrofil dan bahan toksik metabolisme oksigen (Guntur, 2006).

2.1.4.4 Aktivasi sistem komplemen

Sistem komplemen bersama dengan leukosit fagositosis dan antibodi merupakan bagian sistem imun seluler dan humoral yang melindungi host dari infeksi bakteri dan jamur. Sistem komplemen penting dalam mempertahankan homeostasis, aktivasi berlebihan memprovokasi terjadinya inflamasi dan kerusakan jaringan. Sistem komplemen diaktivasi melalui dua jalur, jalur klasik dan alternative (Guntur, 2006).

Aktivasi jalur klasik dimulai dengan C1, sedangkan jalur alternatif dengan C3. Jalur klasik membutuhkan pengenalan dan pengikatan antigen bakteri oleh antibodi spesifik, sedangkan jalur alternatif dapat diaktivasi oleh berbagai substansi antara lain kompleks polisakarida, endotoksin dan beberapa kompleks imun. Jalur alternatif dapat dipertimbangkan sebagai mekanisme pertahanan pertama melawan invasi mikroorganisme sebab hal ini berfungsi sebelum adanya antibodi. Dua komponen dari komplemen, yaitu C3a dan C5a, merupakan peptida kation dengan aktifitas anafilatoksin yang mampu memprovokasi pelepasan histamin dari sel mast dan sel basofil, menyebabkan kontraksi otot polos dan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga dapat menyebabkan hipotensi (Guntur, 2006).

2.1.4.5 Produksi beta endorfin

Beta endorfin merupakan opiat endogen yang dikeluarkan oleh kelenjar hipofisis pada keadaan stres. Sistem opiat endogen merupakan faktor penyebab

mendasar pada syok septik dan juga pada syok akibat perdarahan, luka bakar, anafilaktik dan kardiogenik. Injeksi endorfin pada binatang percobaan menyebabkan depresi sistem kardiovaskuler, vasodilatasi, kebocoran pembuluh darah dan hipotensi (Kumar, 2009).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Cedera seluler yang luas dapat terjadi ketika respons imun meluas; cedera seluler adalah pendahulu untuk disfungsi organ. Mekanisme yang tepat dari cedera seluler belum dapat dipahami, tetapi kejadiannya menurut studi otopsi telah menunjukkan luasnya cedera sel endotel dan parenkim. Mekanisme untuk menjelaskan cedera seluler meliputi: iskemia jaringan (oksigen yang tidak mencukupi relatif terhadap kebutuhan oksigen), cedera sitopatik (cedera sel langsung oleh mediator proinflamasi dan / atau produk lain dari peradangan), dan tingkat perubahan dari apoptosis (kematian sel terprogram). Menurut Neviere, 2006 manifestasi klinis dari sepsis meliputi :

1) Iskemia jaringan

Gangguan signifikan dalam autoregulasi metabolik, proses yang cocok dengan ketersediaan oksigen untuk mengubah kebutuhan oksigen jaringan, adalah khas dari sepsis. Selain itu, lesi mikrosirkulasi dan endotel sering terjadi selama sepsis. Lesi ini mengurangi area cross-sectional yang tersedia untuk pertukaran oksigen jaringan, mengganggu oksigenasi jaringan dan menyebabkan iskemia jaringan dan cedera seluler :

- a. Lesi-lesi mikrosirkulasi - Lesi mikrosirkulasi mungkin disebabkan oleh ketidakseimbangan dalam sistem koagulasi dan fibrinolitik, yang

keduanya diaktifkan selama sepsis (Levi M, 2006).

- b. Lesi endotelial - Lesi endotel mungkin merupakan konsekuensi dari interaksi antara sel endotel dan leukosit polimorfonuklear teraktivasi (PMN). Peningkatan reseptor neutrofil-endothelial cell-mediated menginduksi sekresi spesies oksigen reaktif, enzim litik, dan zat vasoaktif (nitrit oksida, endotelin, faktor pertumbuhan platelet, dan faktor pengaktif platelet) ke dalam lingkungan ekstraseluler, yang dapat melukai sel-sel endotel. LPS juga dapat menyebabkan gangguan sitoskeleton dan integritas penghalang endotel mikrovaskuler, sebagian, melalui aktivasi NOS, RhoA, dan NF- κ B (Eltzshig, 2004).

2) Cedera cytopathic

Mediator proinflamasi dan / atau produk peradangan lainnya dapat menyebabkan disfungsi mitokondria yang disebabkan oleh sepsis (misalnya, gangguan transportasi elektron mitokondria) melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan langsung kompleks enzim pernapasan, kerusakan stres oksidatif, dan kerusakan DNA mitokondria.

Cedera mitokondria seperti itu menyebabkan sitotoksitas. Percobaan kultur sel telah menunjukkan bahwa endotoksin, TNFa, dan oksida nitrat menyebabkan kerusakan dan / atau disfungsi membran dalam dan matriks mitokondria protein, diikuti oleh degenerasi ultrastruktur mitokondria. Perubahan ini diikuti oleh perubahan terukur dalam organel seluler lainnya dengan beberapa jam. Hasil akhirnya adalah gangguan fungsional transportasi elektron mitokondria, gangguan metabolisme energi, dan sitotoksitas. (Robbins, 1971)

3) Apoptosis

Apoptosis (juga disebut kematian sel terprogram)

menggambarkan satu set perubahan fisiologis dan morfologi yang diatur yang menyebabkan kematian sel. Ini adalah mekanisme utama di mana sel-sel yang senescent atau disfungsi biasanya dihilangkan dan proses dominan dimana peradangan diakhiri setelah infeksi telah mereda.

Selama sepsis, sitokin proinflamasi dapat menunda apoptosis pada makrofag yang diaktifkan dan neutrofil, sehingga memperpanjang atau menambah respon inflamasi dan berkontribusi terhadap perkembangan kegagalan organ multipel. Sepsis juga menginduksi apoptosis sel limfosit dan dendritik yang luas, yang mengubah efikasi respon imun dan hasil penurunan izin dari mikroorganisme yang menyerang. Apoptosis limfosit telah diamati pada otopsi pada sepsis hewan dan manusia. Tingkat apoptosis limfosit berhubungan dengan dan tingkat keparahan sindrom septik dan tingkat immunosupresi. (Schafer, 2017)

4) Disfungsi mitokondria pada kegagalan organ multiple yang diinduksi sepsis

Pada pasien yang meninggal akibat sepsis, cahaya dan mikroskop elektron serta pewarnaan imunohistokimia untuk penanda cedera seluler dan stres, mengungkapkan bahwa kematian sel jarang terjadi pada jantung yang terkena sepsis dan disfungsi ginjal. Selain itu, tingkat kematian sel cedera tidak memperhitungkan keparahan disfungsi organ yang disebabkan oleh sepsis. Kehadiran perubahan morfologi mitokondria halus dapat menunjukkan bahwa krisis energi mitokondria (pemanfaatan substrat metabolik dan mitokondria OxPhos gangguan

mesin) dapat terlibat dalam disfungsi organ, dengan tidak adanya kematian sel. (PAPDI, 2017)

5) Imunosupresi

Observasi klinis dan penelitian pada hewan menunjukkan bahwa peradangan sepsis yang berlebihan dapat diikuti oleh imunosupresi. Di antara bukti yang mendukung hipotesis ini, sebuah penelitian observasional mengeluarkan limpa dan paru-paru dari 40 pasien yang meninggal dengan sepsis berat aktif dan kemudian membandingkannya dengan limpa dari 29 pasien kontrol dan paru-paru dari 30 pasien kontrol. Durasi rata-rata sepsis adalah empat hari. Sekresi sitokin proinflamasi (yaitu, faktor nekrosis tumor, interferon gamma, interleukin-6, dan interleukin-10) dari splenosit pasien dengan sepsis berat umumnya kurang dari 10 persen dari kontrol, setelah stimulasi dengan anti-CD3 / anti-CD28 atau lipopolisakarida. Selain itu, sel-sel dari paru-paru dan limpa pasien dengan sepsis berat menunjukkan peningkatan ekspresi reseptor dan ligan inhibisi, serta ekspansi populasi sel penekan, dibandingkan dengan sel-sel dari pasien kontrol. Ketidakmampuan untuk mensekresikan sitokin proinflamasi dikombinasikan dengan ekspresi reseptor penghambat dan ligan yang ditingkatkan menunjukkan adanya imunosupresi yang relevan secara klinis. (Yusran, 2011)

6) Efek Organ-Spesifik Dari Sepsis

Cedera seluler yang dijelaskan di atas, disertai dengan pelepasan mediator proinflamasi dan antiinflamasi, sering berkembang menjadi disfungsi organ. Tidak ada sistem organ yang terlindung dari konsekuensi sepsis; mereka yang terdaftar termasuk dalam bagian ini adalah sistem

organ yang paling sering dilibatkan. Disfungsi organ multipel sering terjadi. (Eltzshig, 2004).

7) Sirkulasi

Hipotensi karena vasodilatasi difus adalah ekspresi yang paling parah dari disfungsi sirkulasi pada sepsis. Ini mungkin merupakan konsekuensi yang tidak disengaja dari pelepasan mediator vasoaktif, yang tujuannya adalah untuk meningkatkan autoregulasi metabolik (proses yang cocok dengan ketersediaan oksigen untuk mengubah kebutuhan oksigen jaringan) dengan menginduksi vasodilasi yang tepat. Mediator termasuk vasodilator prostasiklin dan nitrit oksida (NO), yang diproduksi oleh sel-sel endotel. NO diyakini memainkan peran sentral dalam vasodilasi yang menyertai syok septik, karena NO synthase dapat diinduksi oleh inkubasi endothelium vaskular dan otot polos dengan endotoksin. Ketika NO mencapai sirkulasi sistemik, ia menekan autoregulasi metabolik pada semua tingkat pusat, regional, dan mikroregional dari sirkulasi. Selain itu, NO dapat memicu cedera pada sistem saraf pusat yang terlokalisasi ke area yang mengatur kontrol otonom. (Irvan, 2018)

Faktor lain yang dapat berkontribusi terhadap persistensi vasodilatasi selama sepsis adalah gangguan sekresi kompensasi hormon antidiuretik (vasopresin). Hipotesis ini didukung oleh sebuah penelitian yang menemukan bahwa kadar vasopresin plasma lebih rendah pada pasien dengan syok septik dibandingkan pada pasien dengan syok kardiogenik (3,1 banding 22,7 pg / mL), meskipun kelompok memiliki tekanan darah sistemik yang serupa. Vasodilasi bukan satu-satunya penyebab hipotensi selama sepsis. Hipotensi mungkin juga karena redistribusi cairan

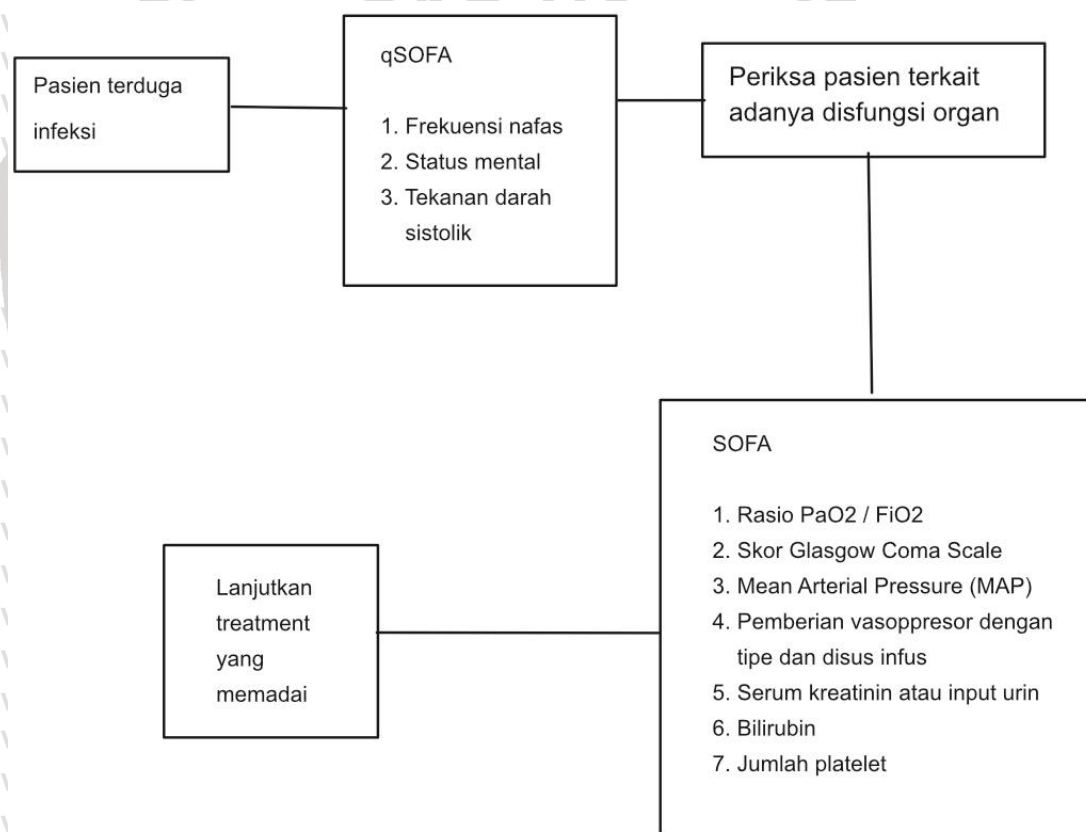
intravaskular. Ini adalah konsekuensi dari peningkatan permeabilitas endotel dan penurunan tonus pembuluh darah arteri yang mengarah ke peningkatan tekanan kapiler. (Rampengan, 2015)

2.1.6 Diagnosis sepsis

Gejala klinis sepsis biasanya tidak spesifik seperti demam, menggigil dan gejala konstitusional seperti lelah, malaise, gelisah, kebingungan sampai penurunan kesadaran. Manifestasi klinis sepsis akan lebih berat bila terjadi pada penderita usia lanjut, diabetes mellitus, keganasan, HIV atau komorbid dengan penyakit immunokompromise lainnya. (Rhodes, 2017)

Sepsis adalah penyakit sistemik dengan presentasi klinis yang bervariasi tetapi tanpa standar untuk diagnosis yang pasti. Sebelumnya sepsis didefinisikan sebagai respon inflamasi sistemik terhadap infeksi, yang dapat didiagnosis dengan memenuhi dua atau lebih kriteria *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), bersama dengan infeksi yang diketahui atau dicurigai. Meskipun kriteria SIRS sensitif, tetapi mereka tidak cukup spesifik untuk membedakan. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa 88,4% pasien ICU memiliki setidaknya dua kriteria SIRS pada admisi ICU dan 93% pasien yang sakit kritis memiliki dua atau lebih kriteria SIRS selama tinggal di ICU. Selain itu, Baru-baru ini, ditemukan kriteria sepsis baru (Sepsis-3) dengan menunjukkan dua atau lebih poin dari *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dan SOFA cepat (qSOFA) ditemukan memiliki kemampuan yang lebih baik daripada kriteria SIRS untuk memprediksi mortalitas rumah sakit dan ICU tetap pada pasien sepsis. Skor SOFA terbukti menawarkan diskriminasi terbaik di antara pasien sepsis ICU sementara, qSOFA memberikan indikator terbaik untuk

mengidentifikasi mortalitas pasien yang dirawat di rumah sakit di departemen darurat atau bangsal. Sebuah penelitian baru-baru ini mendukung bahwa skor SOFA dalam 24 jam dari keakuratan ICU akurasi yang lebih besar dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit dibandingkan dengan kriteria qSOFA atau SIRS di antara pasien sepsis yang dirawat di ICU Australia dan New Zealand. (Khwannimit, 2018).



Bagan 2.2 qSOFA dan SOFA sebagai instrumen untuk mendiagnosis sepsis. SOFA dan qSOFA juga dapat digunakan untuk mengetahui derajat disfungsi organ pada pasien. (Singer *et al*, 2016)

2.2 Prokalsitonin

2.2.1 Definisi

Prokalsitonin (PCT) pertama kali diidentifikasi dari sel *medullary thyroid carcinoma*. PCT saat ini menjadi sebuah alat diagnostik untuk mengidentifikasi infeksi bakteri berat dan dapat diandalkan untuk mengindikasikan suatu komplikasi sekunder akibat inflamasi sistemik pada tubuh. Jumlah prokalsitonin meningkat dalam kasus sepsis ringan, severe sepsis, septic shock, maupun dalam suatu reaksi inflamasi sistemik berat yang lain. Prokalsitonin lebih dapat diandalkan untuk mengikuti perjalanan penyakit pasien dalam kondisi sepsis, *severe sepsis*, *septic shock* maupun suatu reaksi inflamasi sistemik berat yang lain jika dibandingkan dengan parameter lain, misalnya C-Reactive Protein (CRP), yang juga akan naik dalam kondisi tersebut (Meissner, 2000).

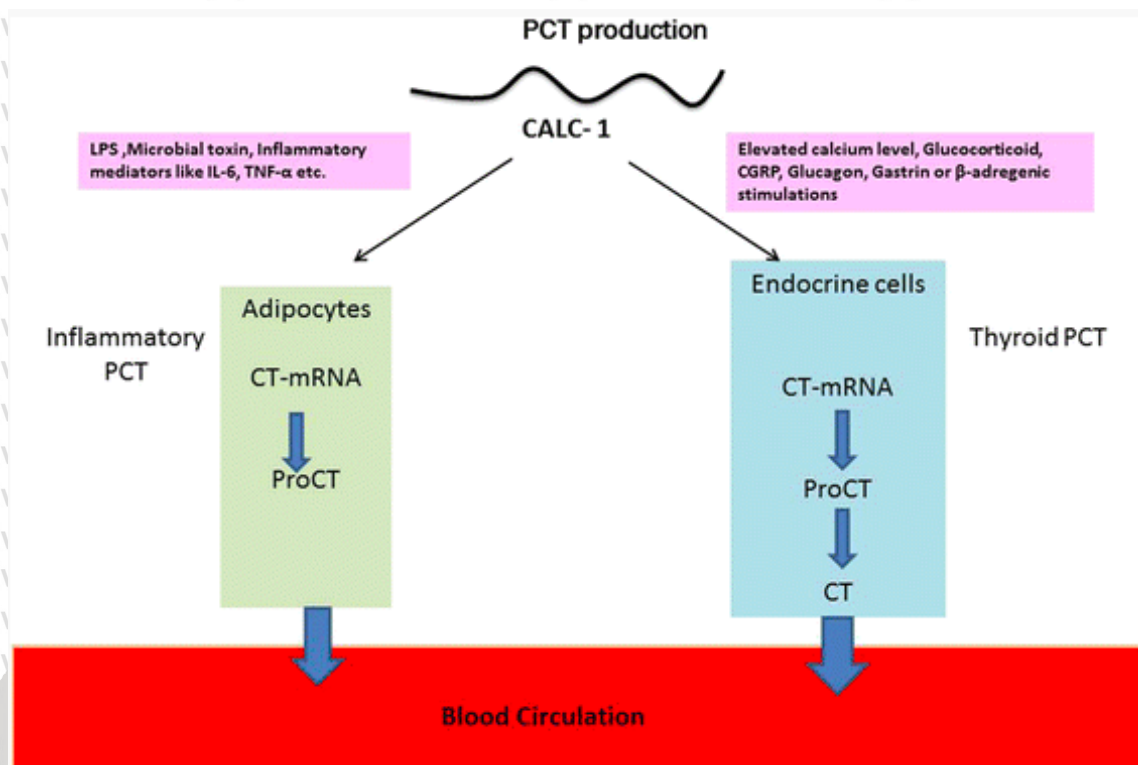
PCT dapat digunakan untuk membedakan suatu infeksi yang diakibatkan oleh bakteri dengan infeksi yang tidak diakibatkan oleh bakteri. PCT terutama diinduksi dengan jumlah yang banyak saat terjadi infeksi bakterial, akan tetapi konsentrasi PCT di dalam tubuh rendah pada inflamasi tipe lain, seperti infeksi virus, penyakit autoimun, penolakan tubuh terhadap transplantasi organ (Meissner, 2000).

2.2.2. Biosintesis Prokalsitonin

Prokalsitonin merupakan 116 asam amino polipeptida yang berasal dari gen CALC-1 dan disusun dari sebuah *terminal N peptide* yaitu N-ProCT, aminoprokalsitonin), dan suatu peptida yang terletak di sentral, kalsitonin (CT), dan suatu CT C-terminal peptide (CCP-1). Prokalsitonin yang intak bersirkulasi

pada kadar yang rendah didalam darah individu yang sehat, dan dengan komponen N-PCT, CT, dan CCP-1. Lalu prokalsitonin akan didegradasi oleh protease spesifik menjadi kalsitonin dan akan dilepaskan ke sirkulasi dalam jumlah yang terbatas yaitu pada orang normal kadar prokalsitonin plasma $<0,05$ ng/ml sedangkan selama infeksi berat atau sepsis dapat meningkat hingga 10.000 kali lipat. Oleh karena itu, saat ini prokalsitonin digunakan sebagai *marker* utama untuk menegakan diagnosis infeksi sistemik berat karena bakteri ataupun sepsis. (Dewi Juliani., 2018)

Pada manusia, PCT sebagian besar terdapat pada hepar, tetapi juga didapatkan pada paru, ginjal dan testis. Urutan lengkap rantai PCT sudah dikenal sejak tahun 1984, dan gen yang mengkode pembuatannya sudah diketahui sejak tahun 1989. Pada orang sehat, PCT diubah dan tidak ada sisa yang bebas ke aliran darah, karena itu kadar PCT tidak terdeteksi ($< 0,1$ ng/ml). Tetapi selama infeksi berat yang bermanifestasi sistemik, kadar PCT dapat meningkat melebihi 100 ng/ml. Berbeda dengan waktu paruh kalsitonin yang singkat, PCT memiliki waktu paruh yang panjang, yaitu 25-35 jam (Harbarth S, 2001; Whicher J, 2001).



Gambar 2.3 induksi prokalsitonin dapat diinduksi oleh adanya toksin bakteri dan sitokin proinflamasi. PCT yang dihasilkan lalu dilepaskan ke peredaran darah. (Vijayan et al, 2017)

Prokalsitonin adalah salah satu pertanda adanya infeksi yang cukup akurat. Prokalsitonin dapat meningkat walaupun pada keadaan tanpa infeksi, yang biasanya disebabkan oleh menurunnya eliminasi prokalsitonin oleh ginjal dan peningkatan sintesis oleh *Peripheral Blood Mononuclear Cell* (PBMC).

Penelitian terbaru membuktikan bahwa PCT bukan hanya sebagai petanda adanya suatu keadaan inflamasi tetapi juga sebagai mediator proinflamasi. (Herget- Rosenthal et al., 2005).

PCT akan meningkat dalam suatu infeksi yang disebabkan oleh bakteri (Dellinger et al., 2013). Di sini makrofag akan mensintesis sitokin proinflamasi sebagai suatu respon adanya infeksi. Selain itu respon jaringan tubuh terhadap infeksi juga akan menstimulasi sintesis *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang

nantinya akan diperlukan oleh jaringan tubuh untuk mensintesis PCT. TNF memiliki peran penting dalam terjadinya demam pada sepsis (Assicot et al., 1993). Penelitian yang ada menunjukkan bahwa prokalsitonin jarang meningkat pada infeksi yang disebabkan oleh virus murni. Hal ini diperkirakan diakibatkan oleh adanya stimulasi makrofag untuk mensintesis interferon alfa yang nantinya akan mencegah sintesis TNF (Guntur, 2009).

2.2.4 Prokalsitonin Sebagai Prediktor Kematian

Pola produksi procalcitonin tampak mirip dengan beberapa komponen tangga sitokin, dan petanda aktivasi imunitas seluler yang menunjukkan bahwa ini merupakan pereaksi fase akut. Kadar procalcitonin dalam serum yang ditemukan sangat berhubungan dengan keparahan infeksi bakteri dan SIRS. Infeksi yang terjadi terbatas di organ tunggal tanpa ada tanggapan reaksi inflamasi sistemik, kadar procalcitonin rendah atau sedang. Tampaknya proses inflamasi selain infeksi mendukung sekresi procalcitonin, tetapi menempati tangga sitokin yang terjadi pada sepsis dan proses inflamasi lain yang tidak diketahui. PCT menghambat prostaglandin dan sintesis tromboksan pada limfosit *in vitro* dan mengurangi hubungan stimulasi LPS terhadap produksi TNF pada kultur whole blood. Pemberian rekombinan human PCT terhadap sepsis pada tupai menghasilkan peningkatan mortalitas yang berbanding terbalik dengan pemberian netralisasi antibodi. Kemungkinan PCT peran dalam fisiologi sepsis yang didukung oleh untaian (*sequencing homolog*) antara PCT dan sitokin seperti TNF, IL-6 dan *granulocyte colony-stimulating factor*. PCT merupakan petanda diagnostik infeksi bakteri. (Whicher et al, 2011)

Prokalsitonin adalah prediktor mortalitas sepsis yang paling menjanjikan, paling banyak digunakan dan diteliti. Prokalsitonin merupakan prohormon kalsitonin yang dihasilkan sebagai respon terhadap endotoksin atau mediator yang dilepaskan akibat infeksi bakteri dan berkorelasi kuat dengan luas dan derajat keparahan infeksi bakteri. Penelitian terkini menunjukkan bahwa pemantauan konsentrasi plasma prokalsitonin berperan penting dalam perkembangan klinis sepsis karena dapat membedakan sepsis dari SIRS.

Prokalsitonin juga memiliki potensi untuk membedakan infeksi virus atau bakteri dan dapat menjadi penanda adanya superinfeksi bakteri pada pasien infeksi virus. Selain itu, prokalsitonin juga berpotensi membantu klinisi untuk membuat keputusan tentang inisiasi dan/atau durasi terapi antibiotik, konservasi antibiotik / *antibiotic stewardship* dan memprediksi mortalitas. Meskipun demikian, prokalsitonin memiliki kekurangan yaitu kadarnya dapat meningkat secara tidak spesifik pada berbagai kondisi tanpa infeksi bakteri seperti trauma berat, pembedahan, pasca syok kardiak, penyakit *graft versus host* akut, gangguan ginjal dan sebagainya, nilai diagnostik infeksi jamur yang rendah, biaya pemeriksaan yang mahal, waktu pemeriksaan yang cukup lama (dapat lebih dari 24 jam), belum tersedia secara luas di seluruh fasilitas kesehatan dan belum digunakan secara sistematis di rumah sakit negara berkembang (Paramythiotis *et al*, 2009).

2.2.3 Pemeriksaan Prokalsitonin

PCT diinduksi oleh endotoksin yang dihasilkan bakteri selama infeksi sistemik. Infeksi yang disebabkan protozoa, infeksi non bakteri (virus), dan penyakit autoimun tidak menginduksi PCT. Kadar PCT muncul cepat dalam 2

jam setelah rangsangan, puncaknya setelah 12-48 jam dan secara perlahan menurun dalam 48-72 jam. Pada keadaan inflamasi akibat bakteri kadar PCT selalu >2 ng/ml. Pada kasus akibat infeksi virus kadar PCT $>0,05$ ng/ml, tetapi biasanya <1 ng/ml (Oberhoffer M, 1999).

PCT diukur pada serum dengan menggunakan pemeriksaan imunoluminometrik. Pemeriksaan menggunakan dua antibodi monoklonal antigen spesifik, satu diarahkan ke kalsitonin (menggunakan label *luminescence*) dan lainnya ke katakalsin (Gambar 4). Batas untuk mengetahui pemeriksaan adalah $0,1$ ng/ml dan koefisien variasinya 5 sampai 10% dengan rentang 1 sampai 1000 ng/ml. Pemeriksaan juga tidak dipengaruhi antibiotika, sedatif dan agen vasoaktif yang secara umum digunakan di dalam unit perawatan intensif (Hatheril M, 1999).

Pemeriksaan PCT merupakan suatu tes imunologi yang pada mulanya pengukuran prokalsitonin hanya dimungkinkan di laboratorium khusus, dimana hasil tes diperoleh jauh lebih lama. Belakangan ini sebuah alat tes Cobas 601 (Cobas 6000) merupakan suatu alat tes untuk mendeteksi kadar prokalsitonin.

Prokalsitonin dapat diukur secara cepat dan tepat, dengan menggunakan serum yang diperoleh dari sampel darah yang telah disentrifugasi. (Stocker, 2010)

2.2.4 Bias pada pemeriksaan prokalsitonin

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan peningkatan PCT selain dari infeksi bakteri termasuk operasi besar, trauma parah, luka bakar yang parah, dan syok kardiogenik yang berkepanjangan. Namun, jika tidak ada infeksi, pasien-pasien dengan kondisi tersebut akan menunjukkan penurunan kadar PCT pada pengukuran selanjutnya. Infeksi lain yang dapat mengaktifkan pelepasan sitokin

adalah infeksi jamur dan malaria. Pasien yang menggunakan obat yang merangsang pelepasan sitokin seperti globulin antilimfosit, alemtuzumab, IL-2 dan transfusi granulosit juga akan memiliki level PCT yang tinggi. Produksi PCT yang mengalami diregulasi dapat menyebabkan tingginya kadar PCT seperti yang terlihat pada pasien dengan sindrom paraneoplastik karena tiroid meduler dan karsinoma paru-paru. (Sachse, 1998)

Bayi baru lahir diamati memiliki PCT awal yang lebih tinggi daripada yang terlihat pada orang dewasa. PCT meningkat lebih lanjut selama 24 jam pertama setelah kelahiran dan tetap meningkat selama 2 hari pertama kehidupan. PCT ditunjukkan untuk secara signifikan lebih tinggi pada bayi baru lahir dengan infeksi daripada mereka yang tidak karena kadarnya menjadi lebih tinggi ketika terjadi infeksi. (Chiesa, 1998)

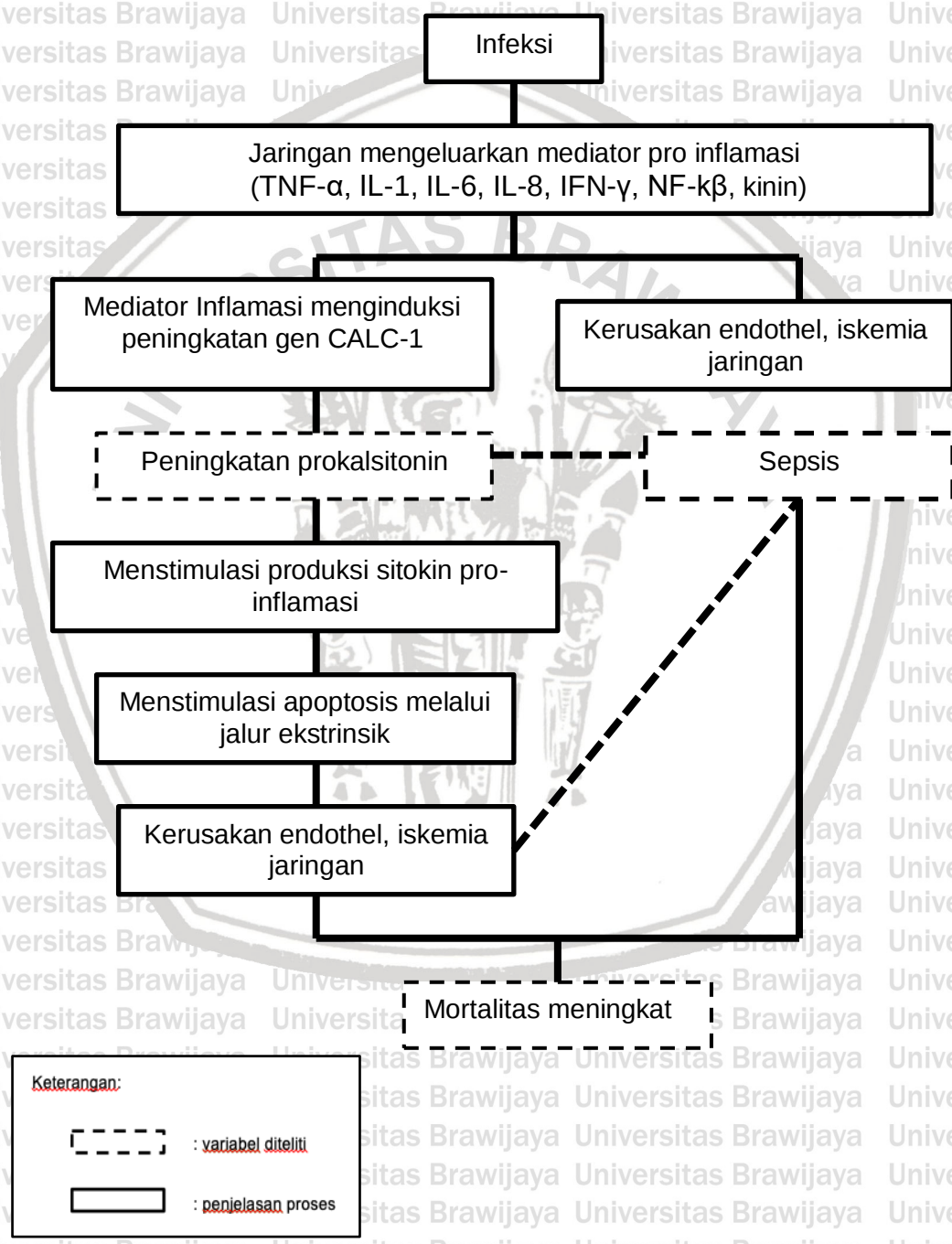
Level PCT awal yang lebih tinggi dari normal terlihat pada pasien dengan penyakit ginjal kronis terlepas dari apakah mereka menggunakan terapi penggantian ginjal (RRT) atau tidak. Dengan tidak adanya infeksi, sekitar 36% dari pasien gagal ginjal kronis yang menjalani dialysis memiliki tingkat PCT $\geq 0,5$ $\mu\text{g} / \text{L}$, sementara di hadapan infeksi, 36-100% akan memiliki PCT $\geq 0,5$ $\mu\text{g} / \text{L}$.

Patofisiologi peningkatan PCT pada pasien ini dianggap sebagai peningkatan mediator proinflamasi yang merangsang sistem kekebalan yang menyebabkan peradangan dan karenanya melepaskan PCT ke dalam sirkulasi. (Grace E, 2014)

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Penjelasan penelitian

Sepsis adalah kondisi adanya disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat berlebihan respon tubuh terhadap infeksi. Keadaan inflamasi sebenarnya adalah respon fisiologis tubuh dalam eradikasi mikroorganisme patogen, namun dalam keadaan sepsis terjadi pelepasan sitokin pro-inflamasi yang berlebihan. Respon seluler juga akan mengeluarkan sitokin-sitokin pro inflamasi yang terdiri dari TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ , NF-k β , NO, dan ROS. pelepas sitokin pro-inflamasi yang berlebihan termasuk mengaktivasi dari NO (Nitrite Oxide) yang akan menyebabkan kerusakan endotel yang menyeluruh, trombotik mikrovaskular, iskemia organ hingga disfungsi organ yang akan menyebabkan sepsis.

Di lain sisi, sitokin-sitokin pro-inflamasi yang dikeluarkan tersebut juga berperan dalam pembentukan prokalsitonin, dimana ketika terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi maka akan terjadi peningkatan pada prokalsitonin juga sehingga prokalsitonin dapat digunakan untuk mendiagnosis sepsis. Apabila kondisi ini terjadi terus menerus, maka akan berujung pada timbulnya komplikasi sepsis yaitu syok sepsis atau *Multi Organ Failure*. Kondisi syok sepsis ini dapat mempengaruhi mortalitas pasien sepsis, apakah pasien bisa sembuh/masih hidup atau meninggal dunia.

3.2. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan positif antara kadar Prokalsitonin dengan mortalitas penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

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.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Identifikasi dan batasan

Populasi yang dimaksudkan pada penelitian ini adalah semua penderita sepsis yang ada di Rawat Inap RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang pada bulan Februari 2018 hingga bulan Oktober 2018. Pengambilan sampel dilakukan di Laboratorium Sentral Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang.

4.2.2 Subjek

Metode pemilihan subjek adalah *consecutive sampling*, karena setiap subjek yang datang dan memenuhi kriteria dimasukkan ke dalam penelitian hingga waktu tertentu, sampai jumlah yang diinginkan terpenuhi. Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Sesuai dengan perhitungan rumus uji korelasi (Dahlan, 2009), maka jumlah subjek minimal yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln(1+r)/(1-r)} \right)^2 + 3$$

Keterangan :

n = jumlah sampel

$Z\alpha$ = nilai Z untuk tingkat kepercayaan 95% (1,96)

$Z\beta$ = nilai Z untuk *power test* 80% (0,842)

r = korelasi antara prokalsitonin dan mortalitas sepsis yang didapatkan dari penelitian sebelumnya adalah 0,5 (Wang et al, 2014)

$$n = \left(\frac{1,96+0,842}{0,5 \ln(1+0,5)/(1-0,5)} \right)^2 + 3$$

Dari perhitungan tersebut, didapatkan hasil 29, sehingga jumlah pasien minimal dapat dibulatkan menjadi 29 pasien.

4.2.2.1 Kriteria Inklusi

Seluruh pasien RS Saiful Anwar Malang yang telah diperiksa secara klinis maupun laboratorium ditemukan :

1. Pasien dewasa (>18 tahun)
2. Ditemukan fokus infeksi
3. Memenuhi skor SOFA >2
4. Mempunyai rekam medis yang lengkap

4.2.2.2 Kriteria Eksklusi

Pasien yang menderita tumor neuroendokrin (tumor yang berasal dari sel yang menghasilkan hormon sebagai respons terhadap rangsangan oleh

sistem saraf pusat di mana tumor carcinoid, tumor sel pulau, karsinoma tiroid meduler, pheochromocytomas, dan kanker sel Merkel).

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Sentral RS Saiful Anwar Malang pada Februari – Oktober 2018.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu kadar Prokalsitonin pada pasien sepsis

4.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu mortalitas pasien (meninggal atau hidup).



4.5 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel Penelitian

NO	Variabel	Definisi	Cara Pengukuran	Alat Ukur	Skala Data
1	Sepsis	Kondisi ditemukanya disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi	Penderita infeksi atau terduga infeksi dengan skor SOFA ≥ 2	Skor SOFA	Rasio (numerik)
2	Prokalsitonin	Prokalsitonin adalah molekul terlarut yang dikeluarkan akibat adanya infeksi	Diukur pada serum menggunakan metode <i>electrochemiluminescence immunoassay</i> (ECLIA)	Kit ECLIA	Rasio (numerik)
3	Meninggal dunia	Meninggal dunia merupakan <i>outcome</i> pasien yang ditandai dengan henti jantung dan hilangnya aktivitas batang otak	Pemeriksaan fisik	-	Nominal

4.6 Prosedur Penelitian

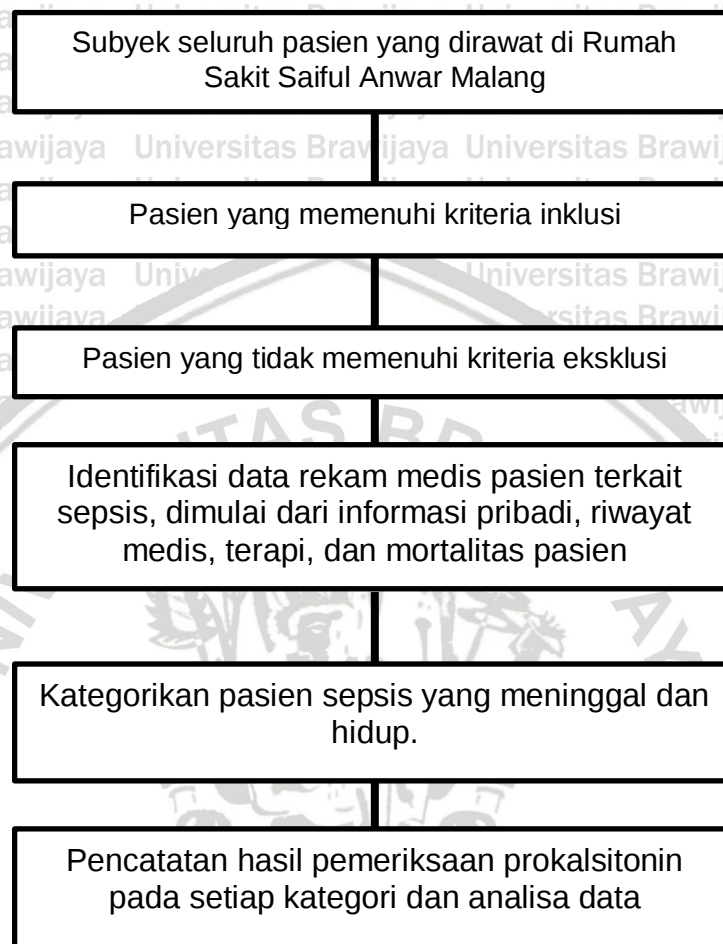
1. Penelitian dilaksanakan setelah mendapatkan keterangan kelaikan etik (*ethical clearance*) No 400/105/K.3/302/2018 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSU dr. Saiful Anwar Malang
2. Subjek penelitian berjumlah 32 pasien sepsis (SOFA ≥ 2) yang telah menandatangani *informed consent*, dilakukan pengambilan sampel darah yang lalu disimpan pada *vacutainer* berisi *Ethylene Diamine Tetra Acetate* (EDTA)
3. Jika memungkinkan, sampel untuk analisis PCT harus dipisahkan dan dianalisis dalam waktu empat jam setelah pengambilan darah. Sampel dapat disimpan pada suhu 2-8 ° C hingga 24 jam; dan sampel harus dibekukan pada suhu -20 ° C dalam waktu 48 jam.
4. Semua sampel harus disentrifugasi sebelum analisis untuk memastikan mereka bebas dari fibrin atau bahan partikulat lainnya.
5. Pemeriksaan kadar Prokalsitonin menggunakan metode *Electro Chemiluminescence Immunoassay* (ECLIA), menggunakan alat Elecsys BRAHM PCT Cobas. Prinsip pemeriksaan adalah sebagai berikut:
 - a. Inkubasi pertama antigen pada sampel (30 uL) antibodi spesifik *biotynilated monoclonal* Prokalsitonin dan antibodi spesifik monoclonal Prokalsitonin yang dilabel dengan kompleks ruthenium, bereaksi membentuk kompleks *sandwich*
 - b. Inkubasi kedua setelah penambahan mikropartikel yang dilapisi streptavidin, kompleks menjadi terikat dengan fase solid melalui interaksi antara biotin dan streptavidin.

c. Campuran reaksi di aspirasi pada sel pengukur dimana mikropartikel secara magnetik ditangkap oleh permukaan elektroda. Substansi yang tidak terikat akan dibuang atau dicuci dengan Procell / Procell M. Aplikasi listrik pada elektroda kemudian akan menginduksi emisi kemiluminesen yang kemudian diukur menggunakan *photomultiplier*.

d. Hasil ditentukan melalui kurva kalibrasi yang merupakan instrument khusus yang dihasilkan oleh kalibrasi 2 titik dan kurva master yang disediakan melalui barcode reagen.

6. Perkembangan pasien diikuti hingga hari ke-28 dan peneliti akan melapor kepada peneliti utama apabila ada keadaan gawat darurat pada pasien
7. Seluruh data penelitian diolah menggunakan program SPSS dan dilakukan analisis menggunakan uji Saphiro Wilk untuk menentukan normalitas distribusi data, kemudian dilanjutkan uji T Tidak berpasangan untuk menentukan apakah ada perbedaan kadar prokalsitonin pada pasien yang hidup dan meninggal, selanjutnya dilakukan uji korelasi Pearson untuk mengetahui hubungan antar variabel. Untuk uji prognostik, dilakukan penentuan *cut off*, kemudian dilanjutkan dengan penghitungan *relative risk*.

4.8 Alur dan Desain Penelitian



1.9 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini terkait dengan analisa hasil pemeriksaan kadar prokalsitonin pada setiap status mortalitas pasien menggunakan *software* komputer IBM SPSS 22. Mortalitas pasien dikategorikan menjadi dua yaitu pasien meninggal atau hidup. Uji yang pertama dilakukan yaitu uji normalitas. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data menggunakan Uji Saphiro Wilk. Selanjutnya dilakukan uji beda untuk mengetahui apakah ada perbedaan kadar prokalsitonin yang signifikan pada kategori pasien meninggal dan hidup.

Apabila distribusi normal, maka selanjutnya dilakukan uji *Independent T-Test*, bila tidak berdistribusi normal maka dilakukan uji *Mann Whitney*.

Selanjutnya dilakukan uji korelasi untuk mengetahui hubungan antara kadar prokalsitonin pada kategori pasien meninggal dan hidup. Apabila distribusi normal, dilakukan Uji Korelasi Pearson, bila distribusi data tidak normal, maka dilakukan Uji Korelasi Spearman. Dikarenakan desain penelitian ini adalah *cohort prospective*, maka selanjutnya dilakukan pengukuran *relative risk*. Setelah diketahui nilai *cut-off*, maka dilakukan analisis *Relative Risk* dengan tabel 2X2 untuk *cohort*. Berikut tabel 2x2 untuk *cohort* dalam menentukan *Relative Risk*.

Tabel 4.1. Tabel 2X2 untuk *Cohort*

Risiko		Efek	
		Meninggal	Hidup
Kadar variabel bebas	$\geq \text{Cut-off}$	a	b
	$< \text{Cut-off}$	c	d

Rumus perhitungan *Relative Risk* berdasarkan tabel 2X2 tersebut yaitu:

$$RR = \frac{a}{a+b} : \frac{c}{c+d}$$

4.8 Jadwal Kegiatan

No.	Kegiatan	2018											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tahap Persiapan													
1.	Mengurus perizinan penelitian												
2.	Mengurus etik penelitian												
3.	Membuat proposal penelitian												
4.	Seminar Proposal												
Tahap Pelaksanaan													
1.	Rekap data pasien dan hasil pemeriksaan												
Tahap Penyelesaian													
1.	Analisis data												
2.	Penyusunan laporan akhir												
3.	Seminar Hasil												

No.	Kegiatan	2019											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tahap Persiapan													
1.	Mengurus perizinan penelitian												
2.	Mengurus etik penelitian												
3.	Membuat proposal penelitian												
4.	Seminar Proposal												
Tahap Pelaksanaan													
1.	Rekap data pasien dan hasil pemeriksaan												
Tahap Penyelesaian													
1.	Analisis data												
2.	Penyusunan laporan akhir												
3.	Seminar Hasil												

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas dan lama rawat inap pasien sepsis di RS Saiful Anwar Malang, periode November 2018 - April 2019. Pada penelitian ini digunakan metode analitik observasional. Berdasarkan hasil *consecutive sampling*, jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebesar 32 pasien.

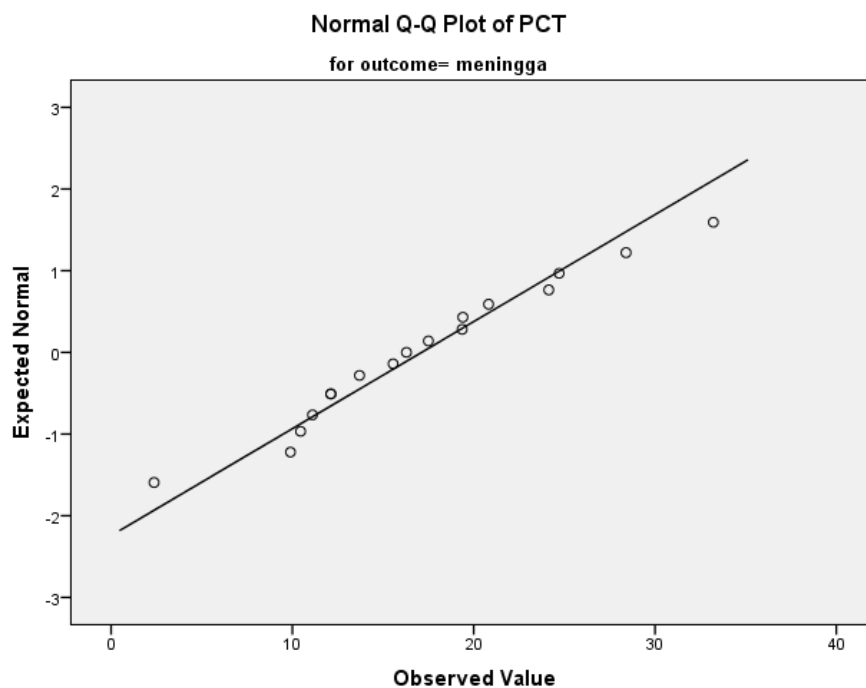
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

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
Digestif	1 (6,6)	4 (23,5)	0,277
Muskuloskeletal	1 (6,6)	0	0,674

5.1.2 Distribusi Kadar Prokalsitonin berdasarkan Mortalitas

5.1.2.1. Distribusi Kadar Prokalsitonin pada pasien meninggal

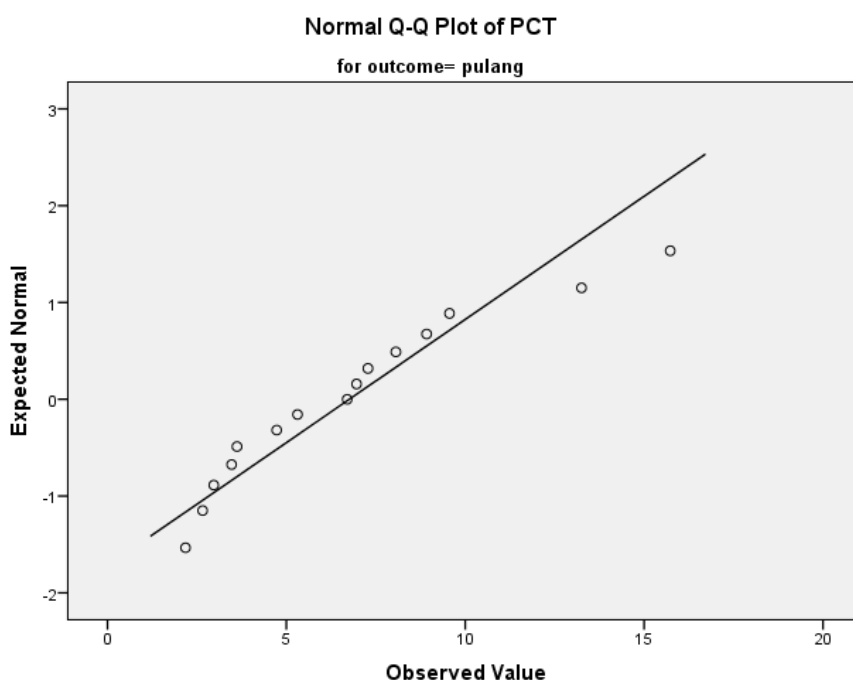
Garis diagonal dalam grafik ini menggambarkan keadaan ideal dari data yang mengikuti distribusi normal. Titik-titik disekitar garis adalah keadaan data yang di uji. Grafik di bawah ini menunjukkan bahwa banyak titik-titik berada sangat dekat dengan garis, sehingga dapat disimpulkan distribusi data tersebar merata, sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data normal. ($p=0,2$; $\alpha > 0,05$)



Gambar 5.1 Grafik distribusi kadar prokalsitonin berdasarkan lama rawat

5.1.2.2. Distribusi Kadar Prokalsitonin pada pasien pulang

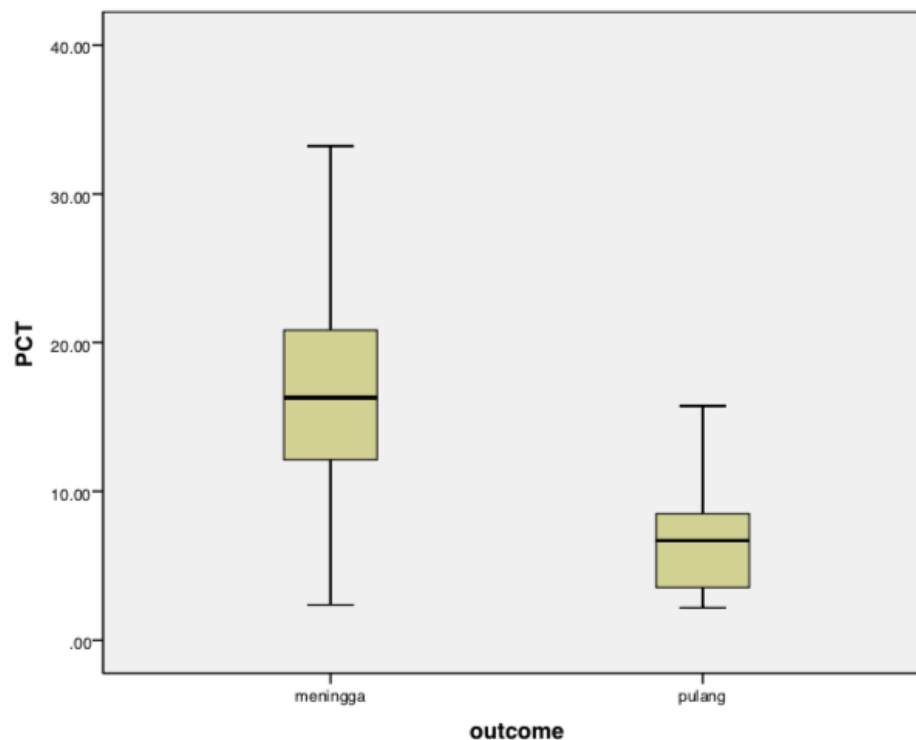
Garis diagonal dalam grafik ini menggambarkan keadaan ideal dari data yang mengikuti distribusi normal. Titik-titik disekitar garis adalah keadaan data yang di uji. Grafik di bawah ini menunjukkan bahwa titik-titik berada sangat dekat dengan garis, sehingga dapat disimpulkan distribusi data tersebar merata, sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data normal. ($p=0,2$; $\alpha > 0,05$)



Gambar 5.2 Grafik distribusii kadar prokalsitonin pada pasien pulang

5.1.2 Kadar Prokalsitonin berdasarkan Mortalitas

Dalam penelitian ini didapatkan pasien yang hidup memiliki rata-rata kadar prokalsitonin sebesar 6,7600 U/I dengan nilai standar deviasi sebesar 3,92927 sementara pasien yang meninggal memiliki rata-rata kadar prokalsitonin sebesar 17,1265 U/I dengan nilai standar deviasi sebesar 7,63496.



Gambar 5.3 Grafik mean kadar Prokalsitonin berdasarkan mortalitas

5.2 Analisis Hasil Pemeriksaan Kadar Asam Laktat

5.2.1 Uji Normalitas Data

Uji normalitas yang dilakukan adalah uji *Saphiro Wilk*. Uji normalitas pada 17 data kadar prokalsitonin dan lama rawat pada pasien yang meninggal didapatkan $p=0,942$ ($p>0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa data tersebut berdistribusi normal. Kemudian uji normalitas pada 15 data kadar prokalsitonin dan lama rawat pada pasien yang hidup didapatkan $p=0,149$ ($p>0,05$), sehingga dapat disimpulkan juga bahwa data tersebut berdistribusi normal. Dapat disimpulkan bahwa kedua data tersebut berdistribusi normal dan selanjutnya dapat dilakukan uji korelasi *Pearson*.

5.2.2 Uji T Tidak Berpasangan

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

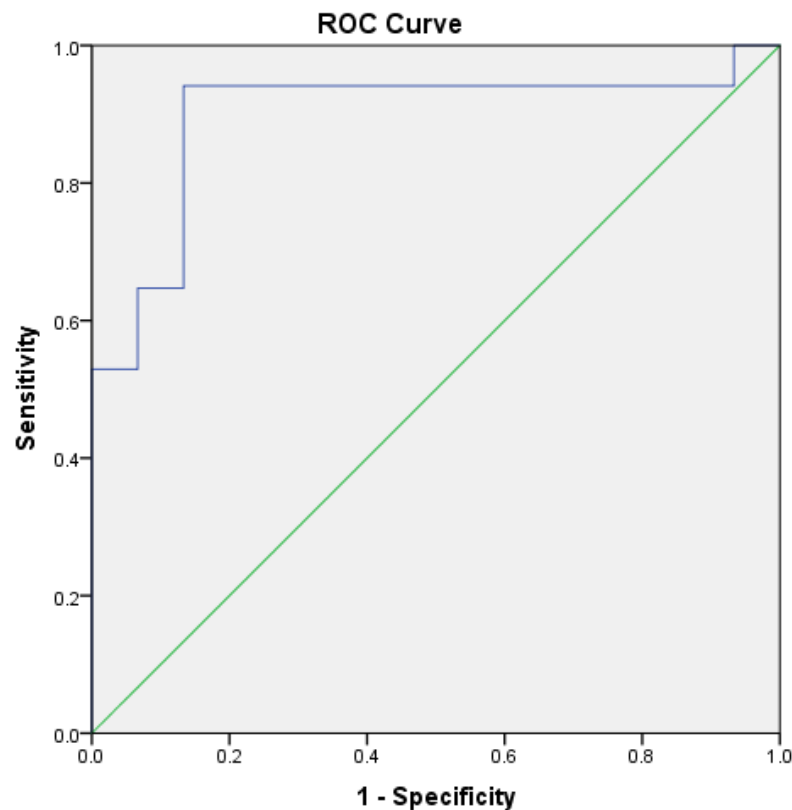
5.2.3 Uji Korelasi Pearson

Untuk menguji korelasi kadar prokalsitonin pada pasien dan tingkat mortalitas pasien dilakukan uji korelasi *Pearson*.

Berdasarkan hasil tersebut diperoleh nilai Sig. (2-tailed) antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien adalah $0,000 < 0,05$), 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 $0,654 > r \text{ table } 0,576$, 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.

5.2.4 Cut-Off dan *Relative Risk*



Gambar 5.4 Kurva ROC Prokalsitonin

Penentuan *cut-off* kadar prokalsitonin menggunakan kurva *Receiver Operation Characteristic* (ROC) dengan memperhatikan sensitivitas dan spesifisitas yang terbaik. 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.

Pada penelitian ini digunakan pendekatan *cohort*, sehingga untuk mengetahui kemungkinan terjadinya mortalitas pada pasien sepsis digunakan nilai RR (*Relative Risk*).

Tabel 5.2 Tabel 2x2 Analisis *Relative Risk* Kadar Prokalsitonin

Risiko		Efek	
		Hidup	Meninggal
Kadar prokalsitonin	$\geq 9,725$ U/L	2	16
	$< 9,725$ U/L	13	1

Selanjutnya dalam menentukan *Relative Risk* (RR) kadar prokalsitonin dapat menggunakan tabel 2x2 dan melihat *Risk Estimate* di SPSS. Dalam bentuk tabel 2x2 dapat dilihat pada Tabel 5.2. Berdasarkan hasil analisis dengan dua metode tersebut didapat nilai *relative risk* prokalsitonin = 12,44 (95% CI : 2,244 – 31,119).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien sepsis yang hidup adalah 15 orang dan pasien yang meninggal adalah 17 orang. Pasien yang meninggal didominasi oleh laki-laki (53,1%). Karakteristik tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Melamed, terlepas dari dominasi wanita di antara orang yang meninggal (53,4%), setelah mengontrol usia, pria lebih mungkin mengalami kematian terkait sepsis. Peningkatan risiko untuk pria bertahan di setiap kelompok umur dan di antara semua ras. Asosiasi ini terbesar pada laki-laki Asia, yang 45% lebih mungkin dibandingkan rekan perempuan mereka untuk mengalami kematian terkait sepsis (Melamed, 2009). Hal ini juga sebanding 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 (Nasir, 2015).

Pasien yang meninggal juga didominasi oleh usia yang lebih tinggi (60,2 tahun) dibandingkan pasien yang hidup (53,7 tahun). Karakteristik tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Freund, bahwa pasien yang meninggal pada sepsis memiliki rerata usia yang lebih tinggi (83,5 tahun) dibandingkan dengan pasien hidup (66 tahun) (Freund et al., 2017). 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).

6.1 Analisis Data Kadar Prokalsitonin berdasarkan Mortalitas Penderita

Sepsis

6.2.1 Perbedaan Kadar Prokalsitonin berdasarkan Mortalitas Penderita

Sepsis

Berdasarkan hasil analisis data dapat dikatakan 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, karena perkembangan sepsis menjadi syok septik dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi prokalsitonin (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.

6.2.2 Hubungan antara Kadar Prokalsitonin dengan Mortalitas Penderita Sepsis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas penderita sepsis dimana hubungan ini bersifat kuat. 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 $21,7 \pm 36$ dan $19,3 \pm 38,3$. $P = 0,058$) (Schuetz, 2017).

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 kuat yang bermakna antara kadar prokalsitonin dengan mortalitas pasien sepsis. 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).

6.2.3 Cut Off dan Relative Risk Kadar Prokalsitonin dengan Mortalitas

Penderita Sepsis

Berdasarkan perhitungan *relative risk*, didapatkan *Relative Risk* 12,44 (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 memprediksa 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).

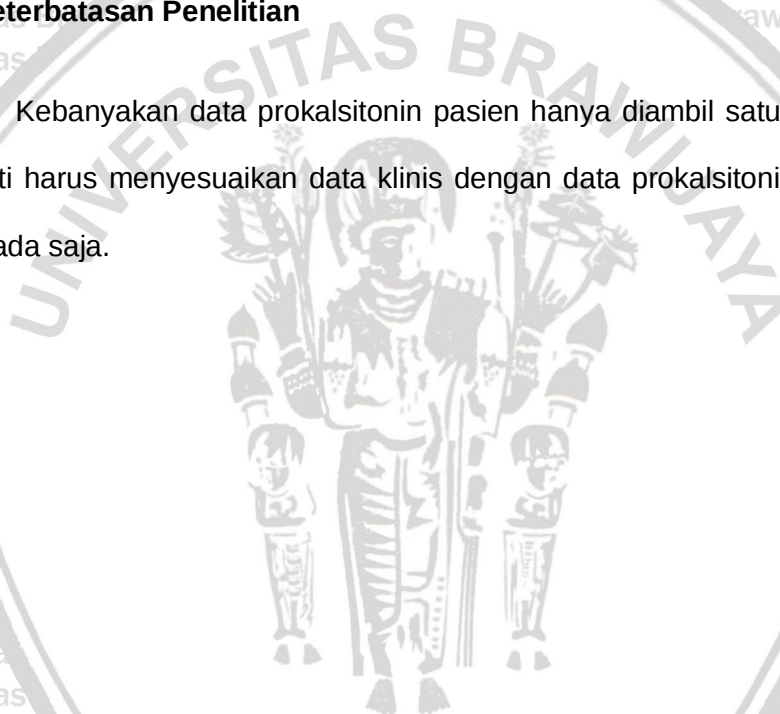
Maka dari itu, teori-teori tersebut relevan dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar prokalsitonin mempunyai korelasi yang kuat dengan terjadinya kematian pada kasus sepsis.

6.3 Implikasi Hasil Penelitian

Kadar prokalsitonin memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas pasien sepsis. Sehingga kadar prokalsitonin $\geq 9,725$ U/l pada pasien sepsis dapat digunakan sebagai *cut off* untuk mengetahui resiko pasien 12,44 kali lebih tinggi mengalami kematian dari pada pasien dengan kadar prokalsitonin $<9,725$ U/l.

6.4 Keterbatasan Penelitian

Kebanyakan data prokalsitonin pasien hanya diambil satu kali, sehingga peneliti harus menyesuaikan data klinis dengan data prokalsitonin dengan data yang ada saja.



BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

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

7.2 Saran

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

Anwar, 2004. *Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner*. e-USU

Repository. 2004. Universitas Sumatera Utara. Diunduh melalui:

<http://sulutiptek.com/documents/FaktorRisikoPenyakitJantungKoroner.pdf> (Diakses pada tanggal 10 September 2018).

Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ. *Endothelial lipase is increased in vivo by inflammation in humans*. Circulation. 2008; 117(5):678-85.

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.

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.

Castle, S.C., Uyemura, K., Fulop, T. et al. *Host resistance and immune responses in advanced age*. (v) Clin Geriatr Med. 2007; 23: 463–

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.

Freund Y, Delerme 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.

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.

Guyton., Hall, J.E., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th Ed. University of Mississippi Medical Center: Saunders.Mississippi. 2006.

Hotchkiss, R. S., & Karl, I. E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2003: 348(2), 138-150.

Japardi, I. (2002). Manifestasi Neurologik Shock Sepsis, *Manifestasi Neurologik Shock Sepsis*. 2002: 14(8):15-31.

Kentjono, W.A. *SIRS-Sepsis pada Penderita Karsinoma Nasofaring pasca Radioterapi dan Kemoterapi*. Bagian/SMF THT FK Unair/RSUD Dr. Soetomo. Surabaya. 2005.

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.

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.

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.

Lilly, L.S., (editor). *Pathophysiology of Heart Disease*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2011. Diunduh melalui : <http://www.medicinesia.co.id/Ti/download/file-pathophysiology-of-heart-disease-leonard-s-lilv/> (Diakses pada tanggal 8 September 2018).

Mayr FB, Yende S, Angus DC. *Epidemiology of severe sepsis. Virulence*. 2014;5(1):4-11.

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.

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

Munaf, S., *Kumpulan Kuliah Farmakologi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2009.

Murray, RK, et al. *Biokimia harper edisi 27*, EGC, Jakarta. 2009.

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)

Neviere, R., Parsons, P., & Wilson, K. *Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions, epidemiology, and prognosis. UpToDate, Parsons, PE (Ed), UpToDate.* 2012.

Remick, D. G. (2007). Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*, 170(5), 1435-1444.

Setiati TE, Soemantri A. *Sepsis Dan Disfungsi Organ Multipel Pada Anak*. Semarang: Pelita Insani, 2009.

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.

Sudigdo S, dan Ismael S. *Dasar- Dasar Metodologi Klinis Edisi ke-4*, Jakarta: CV. Sagung Seto. 2011.

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.

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

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.

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)

Yulianti, E., Pudjiadi, A. H., Said, M., Suyoko, E. D., Satari, H. I., &

Gayatri, P. *Hubungan antara Kadar High Density Lipoprotein dengan Derajat Sepsis Berdasarkan Skor Pediatric Logistic Organ Dysfunction*. Sari Pediatri, 2006: 15(2), 116-21.



Lampiran 1

Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	outcome	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PCT	meningga	.113	17	.200 [*]	.979	17	.942
	pulang	.122	15	.200 [*]	.913	15	.149

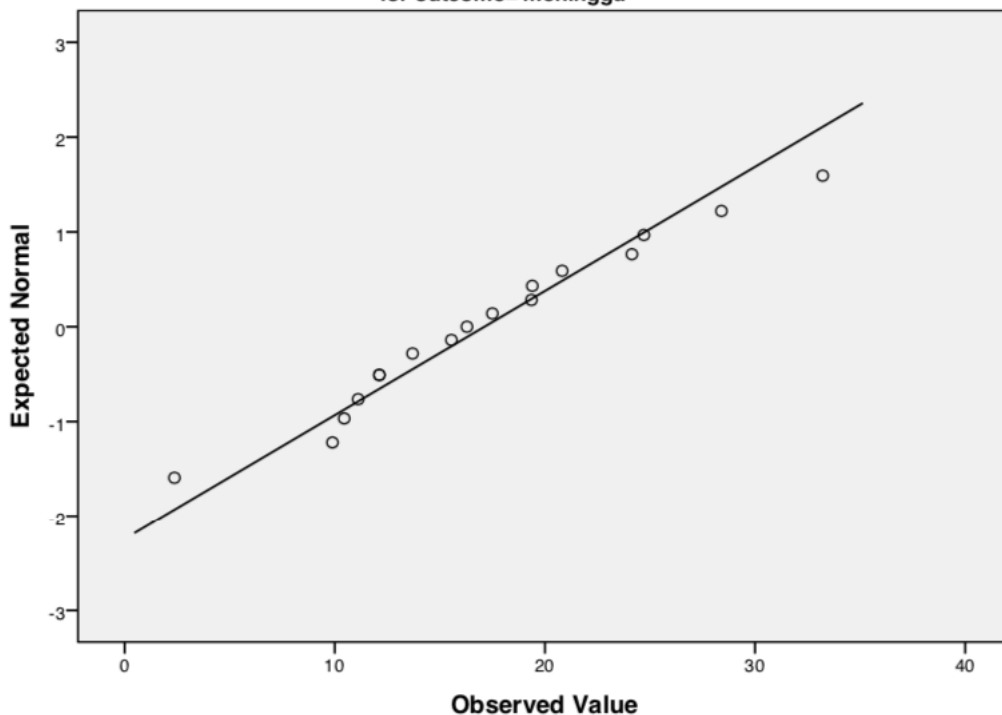
*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



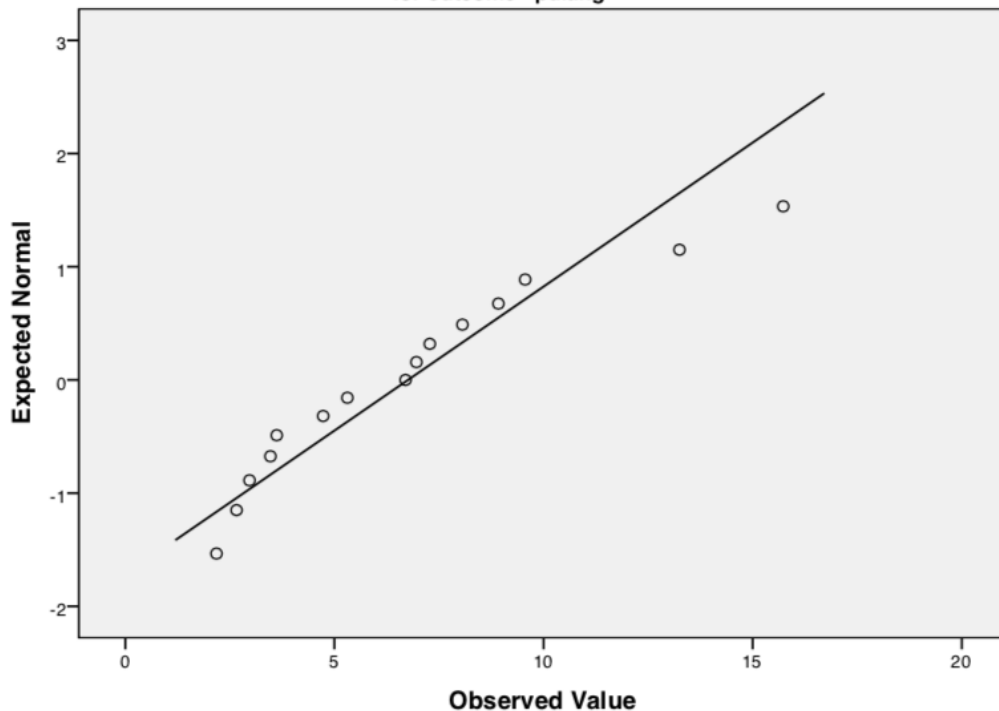
Normal Q-Q Plot of PCT

for outcome= meningga



Normal Q-Q Plot of PCT

for outcome= pulang



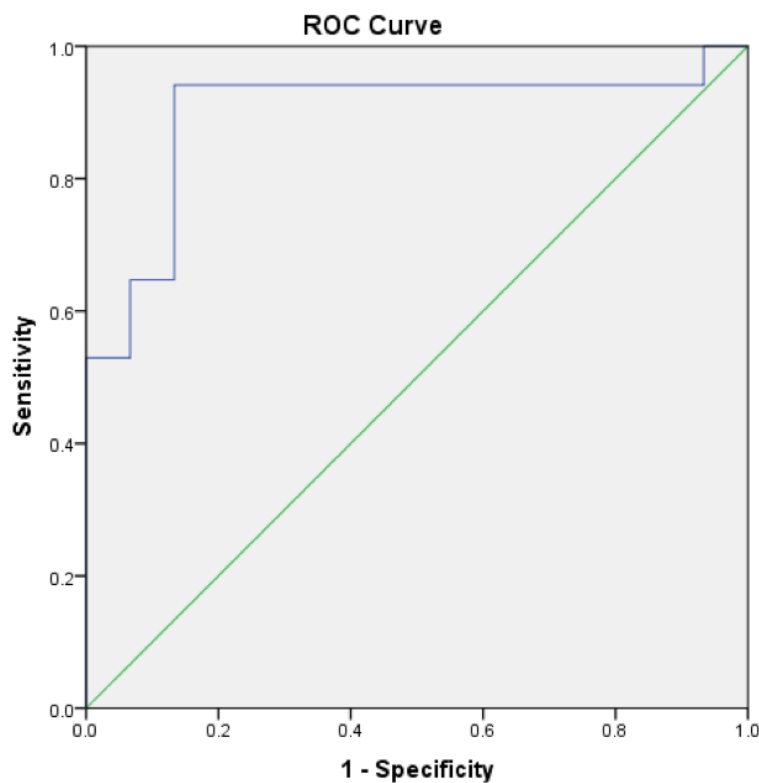
Uji Korelasi Pearson

Correlations

		PCT	outcome1
PCT	Pearson Correlation	1	.654**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	32	32
outcome1	Pearson Correlation	.654**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	32	32

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Kurva ROC PCT



Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): PCT				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.898	.062	.000	.776	1.000
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area = 0.5				



Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): PCT

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
1.1800	1.000	1.000
2.2750	1.000	.933
2.5150	.941	.933
2.8150	.941	.867
3.2200	.941	.800
3.5450	.941	.733
4.1750	.941	.667
5.0200	.941	.600
6.0050	.941	.533
6.8300	.941	.467
7.1200	.941	.400
7.6700	.941	.333
8.4900	.941	.267
9.2400	.941	.200
9.7250	.941	.133
10.1700	.882	.133
10.7800	.824	.133
11.6150	.765	.133
12.6850	.647	.133
13.4750	.647	.067
14.6250	.588	.067
15.6400	.529	.067
16.0100	.529	.000
16.8950	.471	.000
18.4300	.412	.000
19.3800	.353	.000
20.1100	.294	.000
22.4800	.235	.000
24.4250	.176	.000
26.5550	.118	.000
30.8100	.059	.000
34.2200	.000	.000

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Tabel 2x2, Relative risk

cutoff * outcome Crosstabulation

			outcome		
			meninggal	pulang	Total
cutoff	<9,725	Count	1	13	14
		% within cutoff	7.1%	92.9%	100.0%
		% within outcome	5.9%	86.7%	43.8%
	>=9,725	Count	16	2	18
		% within cutoff	88.9%	11.1%	100.0%
		% within outcome	94.1%	13.3%	56.3%
Total	Count		17	15	32
	% within cutoff		53.1%	46.9%	100.0%
	% within outcome		100.0%	100.0%	100.0%



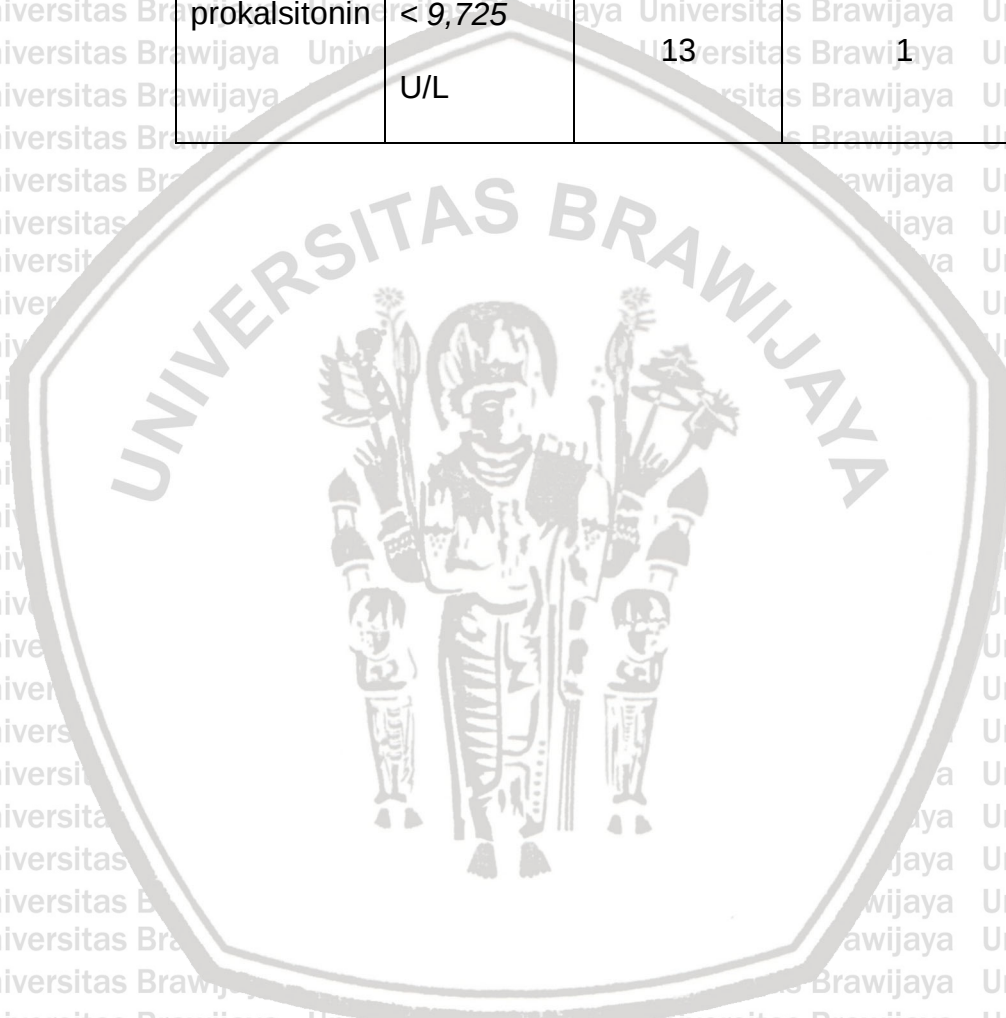
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	21.132 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	17.977	1	.000		
Likelihood Ratio	24.473	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	32				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.56.

b. Computed only for a 2x2 table

Risiko		Efek	
		Hidup	Meninggal
Kadar prokalsitonin	$\geq 9,725$	2	16
	U/L		
	$< 9,725$	13	1
	U/L		



PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN

1. Kami adalah dokter RS dr. Saiful Anwar dengan ini meminta anda untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul "Perbandingan *Soluble Urokinase Type Plasminogen Activator Receptor* (sUPAR) dan Prokalsitonin sebagai Prediktor Kematian pada Penderita Sepsis"
2. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengembangkan pengetahuan dan cara menentukan prognosis dengan lebih cepat pada penderita sepsis dan penelitian ini akan berlangsung selama 28 hari dan sampel berupa darah yang akan diambil dengan cara pengambilan darah
3. Prosedur pengambilan sampel darah, cara ini mungkin menyebabkan pembengkakan tetapi anda tidak perlu khawatir karena kami sudah mempunyai *standard operational procedure* untuk hal tersebut sehingga meminimalisir kejadian tidak diinginkan
4. Keuntungan yang anda peroleh dalam keikutsertaan anda adalah membantu perkembangan keilmuan dalam bidang kedokteran
5. Seandainya anda tidak menyetujui cara ini maka anda dapat memilih cara lain atau anda boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali. Untuk itu anda tidak akan dikenai sanksi apapun
6. Nama dan jati diri anda akan tetap dirahasiakan

PENELITI

PERNYATAAN PERSETUJUAN UNTUK BERPARTISIPASI DALAM PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa:

1. Saya telah mengerti tentang apa yang tercantum dalam lembar persetujuan diatas dan telah dijelaskan oleh peneliti
2. Dengan ini saya menyatakan bahwa secara sukarela bersedia / tidak bersedia *) untuk ikut serta menjadi salah satu subjek penelitian yang berjudul "Perbandingan *Soluble Urokinase Type Plasminogen Activator Receptor* (sUPAR) dan Prokalsitonin sebagai Prediktor Kematian pada Penderita Sepsis"

Malang, 10 Januari 2018

Peneliti

Saksi,

Yang membuat pernyataan

(.....)
NIP

(.....)

(.....)

