



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

PROCALCITONIN SEBAGAI PARAMETER DIAGNOSTIK DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

TESIS



**NELVIRINA
0821212057**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN ANAK-PASCA SARJANA BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2013**

LEMBAR PERSETUJUAN

Judul : *Procalcitonin* sebagai Parameter Diagnostik dan Luaran Sepsis pada Anak yang Menderita *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

Nama : Nelvirina

No. BP : 0821212057

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak – Program Pasca Sarjana dan Magister Ilmu Biomedik

Tesis ini telah diuji dan dipertahankan di hadapan Dewan Sidang Panitia Ujian Tesis Magister Biomedik pada Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang Tanggal 18 Maret 2013

Menyetujui

1. Komisi Pembimbing

Dr. Mavetti, SpA(K), IBCLC
Ketua

DR. Dr. HafniBachtiar MPH
Anggota

2. Ketua Program Studi Biomedik 3. Dekan Fakultas Kedokteran UNAND

Prof. Dr. Fadil Oenzil, PhD, SpGK



DR. Dr. Masrul, MSc, SpGK

TESIS INI TELAH DIAJUKAN DAN DIPERTAHANKAN DI DEPAN TIM
PENGUJI YANG DILAKSANAKAN OLEH BAGIAN ILMU KESEHATAN
ANAK DAN PROGRAM DOUBLE DEGREE BIOMEDIK FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS/ RS. DR. M. DJAMIL
PADANG PADA TANGGAL 18 MARET 2013

NO	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1	DR. ETI YERIZEL, MS	KETUA	
2	Dr. FIRMAN ARBI, SpA(K)	ANGGOTA	
3	Dr. RUSDI, SpA(K)	ANGGOTA	

**PROCALCITONIN SEBAGAI PARAMETER DIAGNOSTIK
DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME**

Nelvirina, Mayetti, Hafni B

Abstrak

Latar Belakang. Sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang sering terjadi pada bayi dan anak di seluruh dunia. Gejala klinis sepsis sering tidak spesifik, sehingga diagnosis menjadi sulit ditegakkan dan penatalaksanaannya menjadi terlambat. Sepsis diawali oleh suatu proses *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). Sepsis dapat berkembang menjadi sepsis berat, syok septik, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), dan berlanjut dengan kematian. *Procalcitonin* merupakan prohormon *calcitonin* yang sudah dikenal sebagai tanda spesifik infeksi bakteri sejak awal tahun 1990-an. Pada keadaan fisiologis kadarnya rendah, tetapi akan meningkat saat inflamasi sistemik, terutama pada infeksi bakteri. *Procalcitonin* keluar secara dini, sehingga dapat dideteksi pada keadaan SIRS. Pemeriksaan ini juga dapat dilakukan dengan mudah dan cepat, sehingga tidak perlu menunggu hasil kultur.

Tujuan. Untuk mengetahui *procalcitonin* sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang, observasional, dan analitik terhadap 85 anak berusia 1 bulan sampai 15 tahun yang menderita SIRS, yang dirawat di bangsal anak RS Dr. M. Djamil Padang sejak 1 Juni sampai 30 November 2012. Pengambilan sampel secara random blok. Pemeriksaan *procalcitonin* dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Data univariat dan multivariat dianalisis dengan SPSS serta dilakukan uji diagnostik.

Hasil. Anak perempuan lebih banyak daripada anak laki-laki (51,8% banding 48,2%) dengan kelompok usia terbanyak >1-5 tahun (30,6%) diikuti kelompok usia 1 bulan-1 tahun (29,4%). Jumlah anak yang mengalami sepsis berdasarkan kadar *procalcitonin* ≥ 1 ng/ml adalah 25 anak (29,4%), lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah anak yang mengalami sepsis berdasarkan kultur bakteri darah yaitu 33 anak (38,8%) dengan rerata kadar *procalcitonin* $4,31 \pm 3,91$ ng/ml. Rerata kadar *procalcitonin* lebih tinggi pada luaran derajat klinis yang lebih berat, dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,005$). Pemeriksaan *procalcitonin* memiliki nilai sensitifitas 75,76%, spesifisitas 100%, NPP 100% dan NPN 86,67%. *Cut off point* kadar *procalcitonin* pada penelitian ini tidak dapat ditetapkan karena semua nilai spesifisitas 100% (tidak ada yang *matching*).

Kesimpulan. *Procalcitonin* memiliki nilai sensitivitas dan NPN cukup tinggi, bahkan nilai spesifisitas dan NPP sangat tinggi. Tingginya rerata kadar *procalcitonin* pada anak yang menderita SIRS sesuai dengan beratnya luaran derajat klinis, sehingga kadar *procalcitonin* dapat dijadikan sebagai faktor prognostik sepsis.

Kata Kunci : *Procalcitonin*, sepsis, *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), anak.

PROCALCITONIN AS DIAGNOSTIC PARAMETER AND SEPSIS OUTCOME IN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME CHILDREN

Nelvirina, Mayetti, Hafni B

Abstract

Background. Sepsis is one of morbidity and mortality causes which often be happened in children in the world. Clinical symptom of sepsis is often unspecific, which then difficult to be diagnosed and late management. Sepsis was started by a *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) process. Sepsis could become severe sepsis, septic shock, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), and death. *Procalcitonin* is a *calcitonin* prohormone which known as specific sign of bacterial infection since early 1990. Physiologically, it has low level in the blood but will increase while systemic inflammation condition especially due to bacterial infection. *Procalcitonin* was come out earlier, so could be detected during the SIRS condition. This examination is also easy and fast without waiting blood culture result.

Aim. To determine *procalcitonin* as diagnostic parameter and sepsis outcome of SIRS children.

Method. A cross sectional, observational and analytic study was conducted to 85 children suffered from SIRS condition, range age was 1 month to 15 years old, hospitalized at pediatric ward of Dr. M. Djamil Hospital Padang since June 1st until November 30th 2012. Sample was block randomized pattern. *Procalcitonin* examination was done by *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) method. Univariate and multivariate data were analyzed by SPSS also diagnostic test was performed.

Result. Girls were more common than boys (51,8% vs 48,2%) with most amount group was >1-5 years (30,6%) followed by group age 1 month -1 year old (29,4%). About 25 children was suffered from sepsis based on *procalcitonin* level ≥ 1 ng/ml (29,4%), fewer than children who suffered sepsis based on blood culture which has 33 children (38,8%) with mean of *procalcitonin* was $4,31 \pm 3,91$ ng/ml. Mean of *procalcitonin* was higher for more severe of clinical outcome with significantly difference ($p < 0,005$). *Procalcitonin* examination has 75,76% sensitivity, 100% spesificity, 100% PPV and 86,67% NPV. *Cut of point* of *procalcitonin* level in this study could not be determined because all of spesificity was 100% (no matching).

Conclusion. *Procalcitonin* has high sensitivity, spesificity, NPV and PPV. High value of mean *procalcitonin* in SIRS was suitable with severity clinical outcome condition, which then *procalcitonin* value could be as a prognostic factor of sepsis.

Keyword. *Procalcitonin*, *sepsis*, *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), children.

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang saya tulis dengan judul :

“PROCALCITONIN SEBAGAI PARAMETER DIAGNOSTIK DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME”

Adalah kerja/karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja/karya orang lain kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika kemudian hari pernyataan ini tidak benar (berupa jiplakan), maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Maret 2013

Dr. Nelvirina
BP. 0821212057

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

RIWAYAT HIDUP

Nelvirina dilahirkan di Padang pada tanggal 3 Juli 1976 dari pasangan Syafril Agus (Ayah) dan Ernely (Ibu) yang berasal dari Bukittinggi. Merupakan anak ke-2 dari 3 bersaudara, Nelvirita, Nelvirina dan Nelvitriza. Nelvirina memiliki satu orang putri bernama Helga Syifa Renata.

Nelvirina telah bersekolah di SD Baiturrahmah (Padang), SMP Negeri 7 Padang, dan SMA Negeri 2 Padang. Pendidikan dokter umum diselesaikan tahun 2003 di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Setelah lulus sempat bekerja sebagai Dokter PTT di Puskesmas Talunan Kecamatan Sangir Jujuan Kabupaten Solok Selatan dan sebagai Dokter PNS di RSUD Solok Selatan sebelum akhirnya mengikuti Program Double Degree Pendidikan Dokter Spesialis Anak dan Pascasarjana Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.



KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, hidayat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “*Procalcitonin sebagai Parameter Diagnostik dan Luaran Sepsis pada Anak yang Menderita Systemic Inflammatory Response Syndrome*”. Tesis ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Kesehatan Anak dan Program Pasca Sarjana Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Terwujudnya tulisan ini berkat bimbingan dan pengarahan dari staf pengajar dan pembimbing penulis serta bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. Mayetti, SpA(K), IBCLC dan DR. Dr. Hafni Bachtiar, MPH yang telah banyak memberikan bimbingan dalam penyelesaian tesis ini. Ucapan terima kasih juga penulis haturkan kepada Dr. Amrin Alkamar, SpA sebagai Kepala Bagian dan Dr. Gustina Lubis, SpA(K) sebagai Ketua Program Studi, seluruh Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Anak. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada papa Drs. H. Syafril Agus, Akt. dan mama Hj. Ernely, uni Nelvirita, SE, MSi, Ak., adik Nelvitriza, SE, serta anaku tercinta Helga Syifa Renata yang selalu memberikan dorongan, bantuan, nasihat spiritual dan semangat kepada penulis.

Penulis sangat mengharapkan kritikan dan saran dari semua pihak untuk kesempurnaan tesis ini agar bermanfaat bagi kita semua.

Padang, Maret 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Hal
LEMBAR PERSETUJUAN	i
ABSTRAK	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
RIWAYAT HIDUP	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Definisi	5
2.2. Epidemiologi	8
2.3. Etiologi	9
2.4. Patogenesis	11
2.4.1. Respon Inflamasi	11
2.4.2. Aktivasi Inflamasi dan Koagulasi	17
2.4.3. Gangguan Fibrinolisis	20
2.5. Diagnosis	26
2.6. Sumber Produksi dan Biologi <i>Procalcitonin</i>	27
2.7. Induksi Plasma <i>Procalcitonin</i>	29
2.8. Fungsi Imunologi <i>Procalcitonin</i>	32
2.9. Fungsi <i>Procalcitonin</i> terhadap Sepsis	33
2.10. <i>Procalcitonin</i> sebagai Petanda Infeksi Penyakit Berat	33
2.11. Pemeriksaan Serum <i>Procalcitonin</i>	35
2.12. Aspek Praktis Penentuan <i>Procalcitonin</i> di Laboratorium	36

BAB III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	38
3.1. Kerangka Konsep	38
3.2. Hipotesis.....	39
 BAB IV. METODE PENELITIAN.....	40
4.1. Desain Penelitian	40
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	40
4.3. Populasi Penelitian	40
4.4. Sampel Penelitian	40
4.5. Perkiraan Besar Sampel	40
4.6. Teknik Pengambilan Sampel.....	41
4.7. Variabel Penelitian	41
4.8. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	41
4.8.1. Kriteria Inklusi	41
4.8.2. Kriteria Eksklusi	41
4.9. Izin Penelitian	42
4.10. Alur Penelitian	43
4.11. Definisi Operasional.....	44
4.12. Prosedur Penelitian.....	48
4.13. Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	51
 BAB V. HASIL PENELITIAN	52
 BAB VI. PEMBAHASAN	56
 BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	61
7.1. Kesimpulan	61
7.2. Saran	61
 DAFTAR PUSTAKA	
 LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 2.1. Kriteria SIRS menurut Kelompok Usia	6
Tabel 2.2. Kriteria Disfungsi Organ.....	7
Tabel 2.3. Etiologi SIRS	9
Tabel 2.4. Protein Fase Akut yang Dihasilkan oleh Hepar selama Respon Fase Akut..	17
Tabel 2.5. Kadar <i>Procalcitonin</i> di Beberapa Keadaan Inflamasi.....	34
Tabel 2.6. Gangguan Pengobatan dalam Menentukan <i>Procalcitonin</i>	37
Tabel 5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	52
Tabel 5.2. Jumlah Sampel dengan Gejala SIRS yang Dinyatakan Sepsis Berdasarkan Pemeriksaan <i>Procalcitonin</i> dan Kultur Bakteri Darah.....	52
Tabel 5.3. Uji Diagnostik <i>Procalcitonin</i> Dibandingkan dengan Baku Emas Kultur Bakteri Darah pada Anak yang Menderita SIRS.....	53
Tabel 5.4. Rerata Kadar <i>Procalcitonin</i> pada Awal Masuk Rumah Sakit Berdasarkan Kultur Bakteri Darah	53
Tabel 5.5. Rerata Kadar <i>Procalcitonin</i> pada Awal Masuk Rumah Sakit Berdasarkan Luaran Derajat Klinis	54
Tabel 5.6. Perbandingan Luaran Derajat Klinis Berdasarkan Rerata Kadar <i>Procalcitonin</i> pada Awal Masuk Rumah Sakit.....	54

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 2.1. Patofisiologi dan Patogenesis Sepsis	12
Gambar 2.2. Patofisiologi Kaskade Sepsis	14
Gambar 2.3. Patogenesis SIRS dan Sepsis	16
Gambar 2.4. Kaskade Koagulasi	19
Gambar 2.5. Supresi Fibrinolisis	21
Gambar 2.6. Gangguan Homeostasis pada Sepsis	22
Gambar 2.7. Aktivasi Sistem Koagulasi dan Fibrinolisis pada Keadaan Normal dan Sepsis	23
Gambar 2.8. Kebocoran Mikrovaskuler dan Edema Jaringan	24
Gambar 2.9. Skema Kaskade Koagulasi dan Komplemen yang Mengikuti Paparan terhadap Berbagai Faktor Pencetus Respon Inflamasi.....	25
Gambar 2.10. Struktur dan Pemecahan <i>Procalcitonin</i>	28
Gambar 2.11. Proses Transkripsi dan Translasi	29
Gambar 2.12. Waktu dan Kepekatan <i>Procalcitonin</i> , CRP dan Sitokin	31
Gambar 2.13. Analisis ROC dari <i>Procalcitonin</i> Serum untuk Diagnosis Sepsis di Ruang Perawatan Intensif Dibandingkan dengan CRP, IL-6, dan Laktat.....	31
Gambar 2.14. Skema Pemeriksaan <i>Procalcitonin</i> dengan Imunoluminometrik Asai	36
Gambar 4.1. RayBio® Human <i>Procalcitonin</i> ELISA Kit	45
Gambar 4.2. Peralatan yang Digunakan untuk Pemeriksaan <i>Procalcitonin</i>	50
Gambar 4.3. Pembacaan Kadar <i>Procalcitonin</i> dengan Metode ELISA	50
Gambar 5.1. Kurva ROC Kadar <i>Procalcitonin</i>	55

DAFTAR SINGKATAN



ADP	: Adenosine Di-Phosphate
APC	: Activated Protein C
ATP	: Adenosine Tri-Phosphate
CCP-1	: Calcitonin Carboxyterminal Peptide-1
CRP	: C-Reactive Protein
DAMP	: Danger-Associated Molecular Patterns
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DNA	: Deoxy-ribo Nucleic Acid
FDP	: Fibrin Degradation Product
HMGB-1	: High Mobility Group Box-1
HSP	: Heat Shock Protein
ICAMs	: Intercellular Adhesion Molecules
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
INOS	: Inducible Nitric Oxide Synthase
kDa	: kilo-Dalton
LED	: Laju Endap Darah
LPB	: Lipo Protein Binding Protein
LPS	: Lipopolisakarida
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NF- κ B	: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK	: Natural Killer
NLR	: NOD-Like Receptors
NO	: Nitric Oxide
PAF	: Platelet Activating Factor
PAI	: Plasminogen-Activator Inhibitor
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PCT	: Procalcitonin
PICU	: Pediatric Intensive Care Unit
PRR	: Pattern-Recognition Receptors
PTX-3	: Pentraxin-3
RLR	: RIG-Like Receptors
RNA	: Ribo Nucleic Acid
RNS	: Reactive Nitrogen Species
ROC	: Receiver Operator Curve
ROS	: Reactive Oxygen Species
SAA	: Serum Amiloid A-protein
SAP	: Serum Amyloid-component P
SD	: Standar Deviasi
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome

TAFI	: <i>Trombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
t-PA	: <i>tissue-type Plasminogen Activator</i>
u-PA	: <i>urokinase-type Plasminogen Activator</i>
VCAMs	: <i>Vascular Adhesion Molecules</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang sering terjadi pada bayi dan anak di seluruh dunia serta merupakan alasan utama untuk dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU). Sepsis terjadi sekunder dari penyakit lainnya dan dapat melibatkan berbagai jaringan tubuh, misalnya pneumonia, diare, malaria, dan penyakit infeksi bakteri lainnya.¹ Pada penderita sepsis yang bertahan hidup, sering meninggalkan gejala sisa. Sepsis pada anak dapat menimbulkan kerusakan otak yang disebabkan oleh meningitis, syok septik atau hipoksemia serta kerusakan organ-organ lainnya seperti gangguan fungsi jantung, paru-paru, hati, dan lain-lain.²

Suatu penelitian epidemiologi di Amerika Serikat pada tahun 1995 menemukan bahwa, lebih dari 42.000 kasus sepsis berat terjadi pada anak yang berusia <19 tahun, dengan insiden 0,56 kasus per 1000 populasi setiap tahun. Insiden tertinggi terjadi pada usia <1 tahun (5,16 per 1000), termasuk bayi-bayi dengan berat badan lahir rendah; dan insiden terendah terjadi pada anak usia 10-14 tahun (0,20 per 1000 anak). Jenis kelamin laki-laki (0,60 per 1000) memiliki angka kejadian sepsis yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (0,52 per 1000), dimana perbedaan jenis kelamin ini paling jelas pada kelompok usia yang paling kecil. Angka kematian pada masing-masing kelompok usia menunjukkan angka yang konsisten, yaitu sekitar 10%.^{1,3,4}

Angka kejadian sepsis pada tahun 2010 di PICU RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta adalah 19,3% dengan kultur bakteri darah positif sekitar 43%. Onset sepsis muncul 23,7% pada hari pertama saat anak dirawat di PICU.⁵ Pada penelitian Dewi

selama 8 bulan pada tahun 2010, di bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta didapatkan 42 orang anak yang menderita sepsis. Dari 39 data yang dianalisis, didapatkan 21 orang dengan kultur bakteri darah positif dan 18 orang dengan kultur bakteri darah negatif.⁶ Berdasarkan data rekam medis RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2010, diagnosis sepsis berdasarkan klinis dan laboratorium yang ditemukan di bagian Ilmu Kesehatan Anak adalah 121 kasus dengan rerata lama rawatan 8,79 hari. Angka kejadian sepsis neonatorum jauh lebih besar, yaitu 229 kasus, dengan lama rawatan 9,23 hari.⁷

Sepsis masih merupakan masalah di seluruh dunia pada saat ini karena gejala klinis yang tidak spesifik dan baku emas untuk menegakkan diagnosis sepsis membutuhkan waktu beberapa hari dan sering memberikan hasil yang kurang memuaskan, sehingga diagnosis sepsis sulit ditegakkan dan sering terlambat. Kurang memuaskannya hasil kultur disebabkan oleh banyak faktor yang mempengaruhinya, antara lain pemberian antibiotika sebelumnya, cara pengambilan sampel, keadaan saat pengiriman sampel, media penanaman, dan orang-orang yang berkaitan dengan pelaksanaan pemeriksaan ini.⁸⁻¹⁰

Akibat keterlambatan dalam mendiagnosis sepsis ini, maka penatalaksanaan sepsis sering terlambat, sehingga dapat memperburuk keadaan dan menyebabkan kematian. Penanganan sepsis juga sering berlebihan dengan penggunaan antibiotik spektrum luas yang dapat berdampak buruk, mengingat pola resistensi dan toksisitasnya di kemudian hari. Perawatan di rumah sakit menjadi lebih lama sehingga berdampak terhadap biaya dan meningkatkan risiko infeksi nosokomial. Dibutuhkan diagnosis sepsis yang lebih awal untuk mendapatkan penanganan secara cepat dan tepat sehingga memberikan prognosis yang lebih baik.¹¹⁻¹³

Sepsis diawali oleh suatu proses *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). SIRS merupakan suatu kaskade inflamasi yang diawali oleh respon pejamu terhadap infeksi bakteri, rickettsia, jamur, virus, dan protozoa. Kaskade inflamasi ini terjadi ketika sistem pertahanan tubuh pejamu tidak mengenal infeksi secara jelas dan adekuat, sehingga terjadi pelepasan berbagai mediator inflamasi, salah satunya adalah *procalcitonin*.^{2,11} Pavare dkk mendapatkan 72% anak menderita SIRS dari 92 orang yang menderita demam, yang dirawat di RS Latvia tahun 2007, dengan usia terbanyak adalah 2-5 tahun.¹⁴ Sekitar 21% SIRS berkembang menjadi sepsis.¹⁵ Sepsis dapat berkembang menjadi sepsis berat, syok septik, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), dan berlanjut dengan kematian.^{2,11,16,17}

Procalcitonin merupakan prohormon *calcitonin* yang sudah dikenal sebagai tanda spesifik infeksi bakteri sejak awal tahun 1990-an. Pada keadaan fisiologis, kadarnya rendah bahkan tidak terukur (dalam ng/ml), tetapi akan meningkat bila terjadi bakteremia atau fungimia sesuai dengan beratnya infeksi. *Procalcitonin* keluar secara dini, sehingga sudah dapat dideteksi pada keadaan SIRS, konsentrasinya meningkat terutama bila inflamasi sistemik disebabkan oleh infeksi bakteri. Pada keadaan sepsis berat dan syok septik, kadarnya dapat mencapai 1000 ng/ml. Pemeriksaan *procalcitonin* ini dapat dilakukan dengan mudah dan cepat, sehingga sangat bermanfaat untuk mengetahui adanya inflamasi yang disebabkan oleh bakteri secara dini. Dengan pemeriksaan *procalcitonin* kita dapat mengetahui perlu atau tidaknya diberikan antibiotika pada keadaan inflamasi, sehingga pemberian antibiotika dapat dimulai lebih awal dan lebih rasional tanpa menunggu hasil kultur.¹¹⁻¹³

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana *procalcitonin* sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui *procalcitonin* sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (NPP) dan nilai prediksi negatif (NPN) *procalcitonin* dibandingkan dengan baku emas kultur bakteri darah pada anak yang menderita SIRS.
2. Mengetahui kadar *procalcitonin* pada anak yang menderita SIRS saat awal masuk rumah sakit dihubungkan dengan luaran derajat klinis saat akhir rawatan.
3. Mengetahui *cut off point* kadar *procalcitonin* untuk menentukan sepsis pada penderita SIRS.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat dalam bidang akademik :

Hasil penelitian ini dapat menjelaskan *procalcitonin* sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS.

2. Manfaat dalam pengabdian masyarakat/praktek klinis :

Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan bagi tenaga medis dalam menentukan perlu atau tidaknya pemberian antibiotik pada anak yang mengalami SIRS, sehingga tata laksana awal dapat dilakukan secara cepat dan tepat.

3. Manfaat dalam pengembangan penelitian :

Data pada penelitian ini dapat dipergunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi

International Pediatric Sepsis Consensus Conference telah mempublikasikan suatu konsensus dengan definisi baru tahun 2005, yang berisi kriteria diagnosis untuk SIRS, infeksi, sepsis, sepsis berat (*severe sepsis*), dan syok septik, yaitu :¹⁷

1. SIRS

Sekurang-kurangnya terdapat 2 dari 4 kriteria, salah satunya harus ditemukan suhu tubuh abnormal atau jumlah leukosit:

- a. Suhu tubuh $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$.
- b. Takikardi didefinisikan sebagai rerata frekuensi denyut jantung >2 SD berdasarkan usia tanpa adanya stimulus eksternal, pemakaian obat-obatan kronik, dan rangsangan nyeri; atau peningkatan frekuensi denyut jantung menetap yang tidak dapat dijelaskan $\pm 0,5-4$ jam periode waktu. Bradikardi didefinisikan sebagai rerata frekuensi denyut jantung $<$ persentil 10 berdasarkan usia tanpa adanya stimulus eksternal, pemakaian obat-obatan kronik dan rangsangan nyeri yang tidak dapat dijelaskan.
- c. Frekuensi laju nafas rerata >2 SD berdasarkan usia atau menggunakan ventilasi mekanik untuk suatu proses akut yang tidak berkaitan dengan penyakit neuromuskular atau pengaruh anestesi umum.
- d. Jumlah leukosit meningkat atau menurun (bukan akibat kemoterapi yang dapat menginduksi terjadinya leukopenia) atau netrofil immatur $>10\%$.

Tabel 2.1. Kriteria SIRS menurut Kelompok Usia.¹⁷

Usia	Frekuensi Laju Nadi (kali/menit)		Frekuensi Laju Nafas (kali/menit)	Jumlah Leukosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
	Takikardi	Bradikardi		
0-7 hari	>180	<100	>50	>34
7-30 hari	>180	<100	>40	>19,5 atau <5
1-12 bulan	>180	<90	>34	>17,5 atau <5
1-5 tahun	>140	-	>22	>15,5 atau <6
6-12 tahun	>130	-	>18	>13,5 atau <4,5
13-18 tahun	>110	-	>14	>11 atau <4,5

Suhu tubuh $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$

2. Infeksi

Tersangka atau terbukti infeksi (melalui kultur positif, pewarnaan jaringan atau uji *Polymerase Chain Reaction (PCR)*) yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen atau suatu sindrom klinis yang mungkin mengalami infeksi melalui pemeriksaan fisik, pencitraan atau uji laboratorium.

3. Sepsis

SIRS yang disertai dengan infeksi yang terbukti (*proven infection*) atau tersangka (*suspected infection*).

4. Sepsis berat

Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ kardiovaskuler atau sindrom gangguan respiratori akut atau disfungsi ≥ 2 organ, seperti gangguan neurologi, hematologi, urogenital dan hepatologi.

5. Syok septik

Sepsis dan gangguan organ kardiovaskuler, walaupun telah diberikan terapi resusitasi cairan (tekanan darah sistolik < 2 SD berdasarkan usia).

Tabel 2.2. Kriteria Disfungsi Organ.¹⁷

Organ	Disfungsi yang Terjadi
Kardiovaskuler	<p>Walaupun telah mendapatkan cairan isotonik bolus intravena ≥ 40 ml/kgBB dalam 1 jam, masih ditemukan :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penurunan tekanan darah (hipotensi) di bawah persentil 5 menurut usia atau tekanan darah sistolik di bawah 2 SD (lihat tabel 2.1), atau - Membutuhkan obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah normal (dopamin > 5 $\mu\text{g/kgBB/menit}$ atau dobutamin, epinefrin, norepinefrin), atau - Terdapat 2 kriteria di bawah ini : <ul style="list-style-type: none"> Asidosis metabolik yang tidak dapat dijelaskan, dengan defisit basa > 5 mEq/L. Peningkatan laktat arteri > 2 kali normal. Oliguria : urine $< 0,5$ ml/kgBB/jam. Refilling kapiler memanjang : > 5 detik. Perbedaan suhu tubuh inti dengan perifer $> 3^\circ\text{C}$.
Respiratori	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Acute respiratory distress syndrome</i> didefinisikan bila rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg, terdapat infiltrat pada paru bilateral yang terjadi secara akut, tidak ada bukti gagal jantung kiri. - <i>Acute lung injury</i> didefinisikan bila rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg. - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ pada penderita yang tidak menderita penyakit jantung sianotik atau penyakit paru sebelumnya, atau - $\text{PaCO}_2 > 65$ torr atau > 20 mmHg PaCO_2, atau - Terbukti membutuhkan oksigen atau $\text{FiO}_2 > 50\%$ untuk mempertahankan saturasi $\geq 92\%$ (hal ini dicoba dengan cara menurunkan aliran oksigen tetapi pasien tidak bisa sehingga aliran oksigen harus ditingkatkan), atau - Membutuhkan tindakan invasif non-elektif atau ventilator mekanik non-invasif (misalnya : pada pasien post operasi yang mengalami inflamasi akut atau proses infeksi pada paru untuk mencegah ekstubasi).
Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> - Glasgow Coma Score ≤ 11. - Perubahan status mental akut dengan penurunan Glasgow Coma Score ≥ 3 point dari nilai normal.
Hematologi	<ul style="list-style-type: none"> - Hitung trombosit $< 80.000/\text{mm}^3$ atau berkurang 50% dari hitung trombosit selama > 3 hari (untuk pasien kronik hematologi/onkologi), atau - Rasio International > 2 SD.
Renal	<ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin serum ≥ 2 kali di atas normal menurut usia atau terdapat peningkatan 2 kali lipat dari kreatinin dasar.
Hepar	<ul style="list-style-type: none"> - Bilirubin total ≥ 4 mg/dl (tidak dipakai untuk bayi baru lahir), atau - <i>Serum Glutamic Pyruvat Transaminase</i> (SGPT) 2 kali nilai normal menurut usia.

2.2. Epidemiologi

SIRS merupakan kasus terbanyak yang ditemukan di PICU, dengan kasus kematian mencapai 50%.¹⁸ Proulx dkk (1996) menyatakan insiden SIRS di PICU Canada mencapai 82% dengan lama rawatan rerata di PICU selama 2 hari.¹⁹ Carcillo mendapatkan sekitar 60% kasus anak dengan sakit berat mengalami SIRS dengan manifestasi klinis takikardi, takipneu, demam dan/atau leukositosis.²⁰

Pavare dkk mendapatkan 72% anak menderita SIRS dari 92 orang yang menderita demam, yang dirawat di RS Latvia tahun 2007. Sekitar 8% SIRS berkembang menjadi sepsis, 5% menjadi sepsis berat, dan 2% menjadi syok septik. Sekitar 39% anak yang menderita SIRS berusia 2 - 5 tahun, 25% usia 1 bulan - 1 tahun, 21% usia 13 tahun - <18 tahun dan 15% usia 6 - 12 tahun.¹⁴

Carvalho dkk mendapatkan 68% dari 447 anak yang dirawat di ICU *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA) Brazil dari Agustus 1999 sampai 31 Juli 2000 mengalami SIRS, dan 64% disebabkan oleh infeksi (sepsis, sepsis berat, syok septik) dan 36% non-infeksi. Pasien yang mengalami sepsis terdiri dari 43,8% sepsis, 46,4% sepsis berat dan 9,8% syok septik. Risiko kematian pasien SIRS yang mengalami infeksi lebih tinggi dibandingkan yang tidak infeksi (6,75% : 2,35%). Angka kematian pasien yang mengalami SIRS 12% sedangkan tanpa SIRS 5,8%. Terdapat perbedaan yang bermakna antara angka kematian SIRS yang disebabkan oleh infeksi (14,9%) dengan non-infeksi (6,3%). Terdapat perbedaan yang bermakna antara lama rawatan di ICU pasien SIRS yang infeksi dengan non-infeksi (3 hari : 2 hari).¹⁸

2.3. Etiologi

SIRS menggambarkan reaksi pejamu terhadap etiologi infeksi maupun non-infeksi seperti trauma, pankreatitis, dan luka bakar. Etiologi SIRS dapat dikelompokkan berdasarkan penyebab eksogen dan endogen.²¹

Tabel 2.3. Etiologi SIRS.²¹

Penyebab	Kategori	Contoh
Eksogen	Mikroba dan produk-produk mikroba	Bakteri gram negatif Bakteri gram positif Lipopolisakarida Lipopeptida Asam lipoteichoic DNA bakteri dan <i>single stranded RNA</i>
	Non Mikroba	Alergen, benda asing dan senyawa toksik Produk-produk sel yang mati
Endogen	<i>Stress molecules (alarmins)</i>	<i>High mobility group box-1 protein (HMGB-1)</i> <i>Heat shock protein (HSP)</i> S100-proteins DNA dan RNA Adenosine <i>High ADP/ATP ratio</i> <i>Urate crystals</i> Fibrinogen

Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri, virus, parasit, dan jamur. Sepsis dapat berkembang sebagai komplikasi dari infeksi lokal atau dapat terjadi dari kolonisasi dan invasi mikroorganisme patogen yang bersifat virulen melalui mukosa. Anak-anak usia 3 bulan - 3 tahun berisiko untuk mengalami bakteremia akut yang dapat berkembang menjadi sepsis. Pasien yang berisiko untuk mengalami sepsis, antara lain : bayi, anak yang mengalami luka yang serius, mendapat terapi antibiotika jangka panjang, malnutrisi, dan menderita penyakit kronis. Selain itu, anak-anak dengan imunitas tubuh yang rendah (mendapat terapi yang bersifat immunosupresif, baik kemoterapi maupun kortikosteroid, serta pasien dengan defisiensi imunitas kongenital ataupun didapat) berisiko tinggi untuk mengalami komplikasi dari infeksi, termasuk sepsis dan syok septik.²

Mikroorganisme penyebab infeksi yang dapat mengakibatkan sepsis pada anak bervariasi menurut usia dan status imunitas tubuh. Penyebab terjadinya sepsis yang paling banyak pada kelompok usia neonatal adalah *Streptococcus* grup B, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, enterovirus, dan virus herpes simplex. Pada anak yang lebih besar, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, dan *Staphylococcus aureus* (sensitif ataupun resisten terhadap methicillin) merupakan mikroorganisme patogen yang lebih sering dikaitkan dengan sepsis. *Toxic shock syndrome* akibat *Streptococcus* grup A atau *Staphylococcus aureus* juga dapat terjadi pada anak yang lebih besar.²

Rickettsia rickettsii sebagai penyebab terjadinya *Rocky Mountain spotted fever* terjadi di daerah endemik dan dapat mengakibatkan syok septik. Pasien-pasien *immunocompromise* berisiko untuk mengalami infeksi nosokomial (infeksi yang didapatkan di rumah sakit). Kateter intravena dan arterial, kateter urine, dan *endotracheal tube* merupakan *port de'entry* untuk berkembangnya infeksi nosokomial. Prosedur invasif juga dapat mengakibatkan infeksi nosokomial. Infeksi bakteri gram negatif (misalnya: *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) dan jamur (misalnya: *Candida*, *Aspergillus*) paling sering terjadi pada pasien-pasien *immunocompromise*. Sepsis *polymicrobial* terjadi pada pasien-pasien yang berisiko tinggi dan berkaitan dengan pemasangan kateter, penyakit gastrointestinal, neutropenia, dan keganasan. Penyebab yang jarang sebaiknya dipertimbangkan pada pasien yang telah mengalami perjalanan, terpapar bahan, orang dari tempat yang jauh, orang dengan *immunocompromise* sekunder akibat keganasan, defek sel T atau B, serta asplenia (kongenital ataupun didapat). *Pseudobacteremia* dapat terjadi akibat terkontaminasi

cairan heparin, cairan intravena, albumin, kriopresipitat, dan peralatan infus. Kontaminannya adalah organisme yang menyebar melalui air, misalnya *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Serratia*.²

Pola kuman penyebab sepsis dapat berbeda-beda antar negara dan selalu berubah dari waktu ke waktu.^{1,2}

2.4. Patogenesis

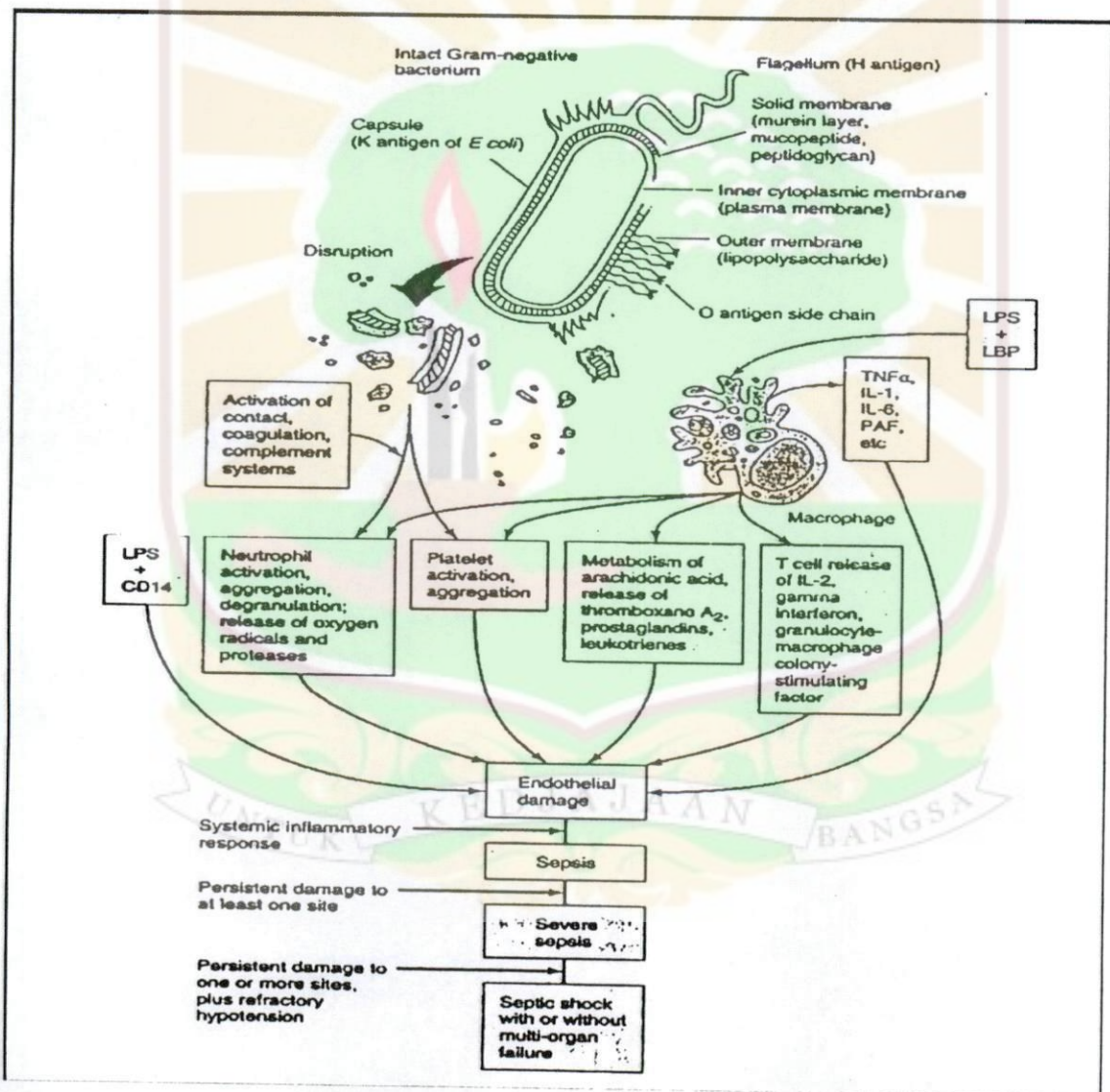
Pada SIRS, respon diawali dengan rangsangan dari suatu etiologi (non-infeksi dan infeksi) melalui pengenalan terhadap *Toll-like receptors* (TLR) yang terdapat pada sel-sel imun kompeten (monosit dan makrofag) dan sel endotel. TLR mengenal patogen-patogen ekstraseluler dan intraseluler melalui produk-produknya yang dikenal sebagai *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) dan *Danger-associated molecular patterns* (DAMPs) seperti *high mobility group box-1* (HMGB-1), *heat shock protein* (HSP), dan asam urat. Respon imun alamiah mengenal PAMPs dan DAMPs, kemudian mengaktivasi pembentukan protein-protein dalam kaskade plasma serta sel-sel imun kompeten seperti sel dendritik, monosit, makrofag, limfosit dan netrofil.²¹

Infeksi bukan merupakan keadaan yang statis. Adanya patogen di dalam darah (bakteremia, viremia) dapat menimbulkan keadaan yang berkelanjutan dari infeksi ke sepsis, sepsis berat, syok septik, kegagalan multi organ, dan akhirnya kematian.^{1,2}

2.4.1. Respon Inflamasi

Sepsis terjadi akibat interaksi yang kompleks antara patogen dengan pejamu. Meskipun memiliki gejala klinis dan tahap yang sama, proses molekular dan selular yang memicu respon sepsis berbeda tergantung jenis patogen.^{1,2}

Bakteri gram negatif dapat menimbulkan sepsis yang dimulai dengan pelepasan lipopolisakarida (LPS), yaitu endotoksin dari dinding sel bakteri. Lipopolisakarida merupakan komponen penting pada membran luar bakteri gram negatif yang akan menginduksi sepsis. Lipopolisakarida mengikat protein spesifik dalam plasma yaitu *lipoprotein binding protein* (LPB). Kompleks LPS-LPB ini berikatan dengan CD14, yaitu reseptor pada membran makrofag. CD14 akan mempresentasikan LPS kepada TLR-4 yaitu reseptor untuk transduksi sinyal sehingga terjadi aktivasi makrofag.^{1,2}



Gambar 2.1. Patofisiologi dan Patogenesis Sepsis.¹⁶

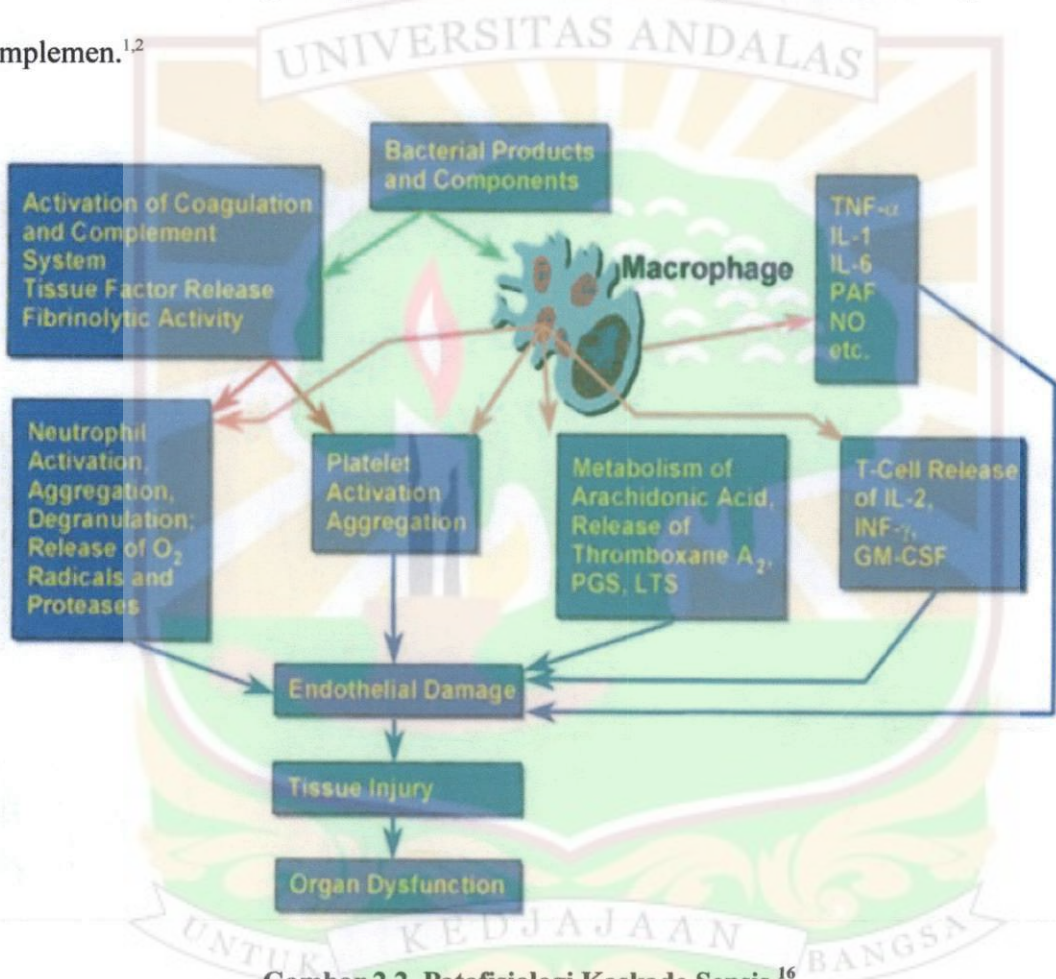
Lipopolisakarida adalah endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri gram negatif, merupakan prototipe PAMPs. Sinyal LPS terutama melalui TLR-4 berhubungan dengan CD14 dan MD-2 pada permukaan sel. Produk PAMP dari bakteri gram positif adalah *lipoteichoic acid* yang sinyalnya melalui TLR-2. Pada infeksi virus, sinyal PAMPs melalui TLR-3. Pada umumnya mikroorganisme patogen menstimulasi lebih dari satu TLR secara simultan.^{22,23}

Selain TLR, reseptor intraseluler lainnya adalah *NOD-like receptors* (NLR) dan *RIG-like receptors* (RLR). NLR mendeteksi adanya peptidoglikan dari bakteri gram positif dan RLR mendeteksi adanya RNA virus dan menginduksi produksi interferon tipe 1. Setelah patogen berikatan dengan reseptor, monosit dan makrofag yang teraktivasi akan memproduksi sitokin pro-inflamasi melalui *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan faktor transkripsi, *nuclear factor κ B* (NF-κB). Sitokin-sitokin pro-inflamasi (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, interferon gamma (IFN-γ), *tumor necrosis factor α* (TNF-α) akan memperkuat respon imun dalam menginvasi mikroorganisme patogen. Produksi awal mediator-mediator pro-inflamasi diatur oleh produksi mediator-mediator anti-inflamasi. Mediator-mediator ini bekerja sampai terjadinya perbaikan atau kematian pada organisme.^{22,23}

Bakteri gram positif dapat menimbulkan sepsis melalui dua mekanisme, yakni (1) dengan menghasilkan eksotoksin yang bekerja sebagai superantigen dan (2) dengan melepaskan fragmen dinding sel yang merangsang sel imun. Superantigen mengaktifkan sejumlah besar sel T untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi dalam jumlah yang sangat banyak. Bakteri gram positif yang tidak mengeluarkan eksotoksin dapat menginduksi

syok dengan merangsang respon imun non-spesifik melalui mekanisme yang sama dengan bakteri gram negatif.^{1,2}

Kedua kelompok organisme di atas, memicu kaskade sepsis yang dimulai dengan pelepasan mediator inflamasi sepsis. Mediator inflamasi primer dilepaskan dari sel-sel akibat aktivasi makrofag. Pelepasan mediator ini akan mengaktifkan sistem koagulasi dan komplemen.^{1,2}



Gambar 2.2. Patofisiologi Kaskade Sepsis.¹⁶

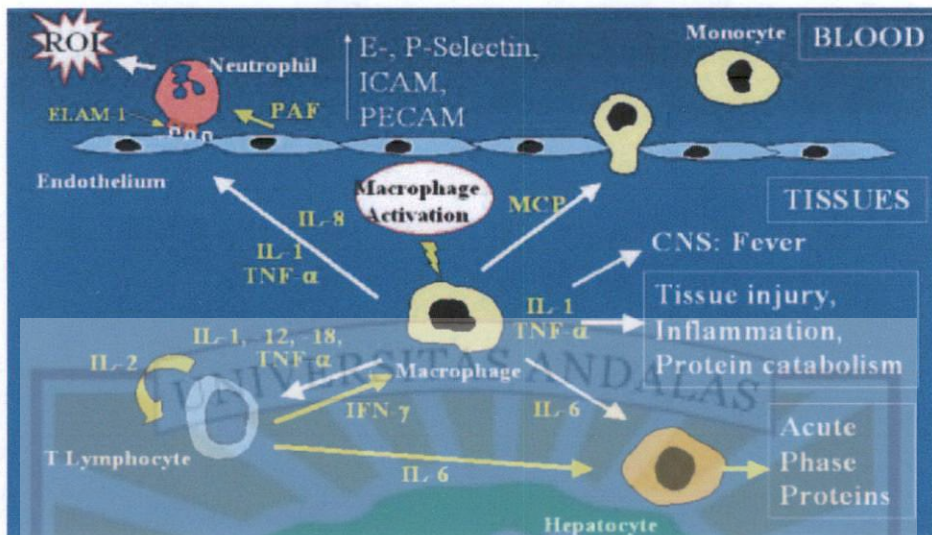
Infeksi akan dilawan oleh tubuh, baik melalui sistem imunitas selular yang meliputi monosit, makrofag, dan netrofil, maupun melalui sistem imunitas humoral dengan membentuk antibodi dan mengaktifkan jalur komplemen. Pengenalan patogen oleh CD14, TLR-2, serta TLR-4 di membran monosit dan makrofag akan memicu pelepasan sitokin untuk mengaktifkan sistem imunitas selular. Pengaktifan ini

menyebabkan sel T akan berdiferensiasi menjadi sel T helper-1 (Th1) dan sel T helper-2 (Th2). Sel Th1 mensekresikan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6 dan IL-12. Sel Th2 mensekresikan sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL-10, dan IL-13.^{1,2}

Pembentukan sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi diatur melalui mekanisme umpan balik yang kompleks. Sitokin pro-inflamasi terutama berperan menghasilkan sistem imun untuk melawan mikroorganisme patogen. Namun pembentukan sitokin pro-inflamasi yang berlebihan dapat membahayakan, dapat menyebabkan syok, kegagalan multi organ serta kematian. Sebaliknya, sitokin anti-inflamasi berperan penting untuk mengatasi proses inflamasi yang berlebihan dan mempertahankan keseimbangan agar fungsi organ vital dapat berjalan dengan baik.^{1,2}

Sitokin pro-inflamasi juga dapat mempengaruhi fungsi organ secara langsung atau secara tidak langsung melalui mediator sekunder (*nitric oxide*, tromboksan, leukotrien, *platelet activating factor* (PAF), prostaglandin), dan komplemen. Kerusakan utama akibat aktivasi makrofag terjadi pada endotel dan selanjutnya akan menimbulkan migrasi leukosit serta pembentukan mikrotrombi sehingga menyebabkan kerusakan organ.^{1,2}

Produksi sitokin-sitokin pro-inflamasi menyebabkan aktivasi *endothelial-derived adhesion molecules* yaitu *E-Selectin* yang memfasilitasi pergerakan leukosit, *intercellular adhesion molecules* (ICAMs) dan *vascular adhesion molecules* (VCAMs) yang memfasilitasi adhesi dan diapedesis leukosit. Mediator-mediator inflamasi sistemik lainnya adalah kemokin, *growth factor*, komplemen dan kaskade koagulasi, mediator lipid, neuromediator, enzim, *reactive oxygen spesies* (ROS) dan *reactive nitrogen spesies* (RNS).^{22,23}



Gambar 2.3. Patogenesis SIRS dan Sepsis.²⁴

Selama inflamasi akut, sitokin mengalami kebocoran ke dalam sirkulasi dan jumlahnya melebihi kadar reseptornya, sehingga menyebabkan inflamasi sistemik. Jumlah reseptor sering meningkat sebagai respon inflamasi, kemudian sitokin dinetralkan. Waktu paruh sitokin yang tidak berikatan dalam sirkulasi bervariasi (<5 menit sampai beberapa jam). Pada sepsis, respon imun akut dan produksi berbagai sitokin pro-inflamasi yang berlebihan mengalami disregulasi. Sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 merupakan sel target yang aktif dan merangsang produksi mediator inflamasi lainnya, kemokin, ROS, RNS, eikosanoid dan enzim proteolitik. Sel target seperti leukosit, sel endotel, sel epitel intestinal dan paru, serta sel organ spesifik seperti hepatosit akan menghasilkan protein fase akut. TNF- α , IL-1, IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 dan faktor-faktor penghambat migrasi makrofag merupakan bagian utama dari sitokin pro-inflamasi. Selama terjadinya inflamasi maka akan berkembang respon anti-inflamasi. Respon anti-inflamasi berhubungan dengan produksi sitokin anti-inflamasi yang mengakibatkan penurunan imun dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Sitokin anti-inflamasi dapat menghambat produksi IL-1 dan TNF- α .^{22,23}

Sitokin pro-inflamasi akan merangsang sel hepar untuk mensintesis protein plasma. Selama reaksi fase akut, terjadi peningkatan produksi protein fase akut, sedangkan produksi albumin dan transferin akan berkurang. Peningkatan besi yang berikatan dengan protein plasma termasuk laktoferin dan meningkatnya ambilan besi oleh makrofag akan menurunkan kadar besi bebas dalam plasma dan menghambat pertumbuhan bakteri. Reaksi fase akut berperan penting dalam meningkatkan pertahanan pejamu untuk meningkatkan produksi komplemen tertentu dan protein koagulasi. *Procalcitonin* merupakan salah satu protein fase akut yang dihasilkan oleh hepar.²¹

Tabel 2.4. Protein Fase Akut yang Dihasilkan oleh Hepar selama Respon Fase Akut.²¹

Protein	Contoh
Pentraxin	CRP, SAP
Protein transport	Haptoglobin, haemopexin, ceruloplasmin
Proteinase inhibitor	PAI
Protein lainnya	α 1-antitrypsin, α 2-antiplasmin, α 1-anticyhmotrypsin LPS-binding protein Ferritin Fibrinogen α 1-acid glycoprotein Orosomuroid Lipoprotein (a) <i>Procalcitonin</i>
Protein koagulasi	C3, C4, dan C4b-binding protein Faktor VIII

2.4.2. Aktivasi Inflamasi dan Koagulasi

Pada sepsis terlihat hubungan erat antara inflamasi dan koagulasi. Mediator inflamasi menyebabkan ekspresi *tissue factor* (TF). Ekspresi TF secara langsung akan mengaktifasi jalur koagulasi ekstrinsik dan melalui lengkung umpan balik secara tidak langsung, serta akan mengaktifkan jalur instrinsik. Kaitan antara jalur ekstrinsik dan instrinsik adalah melalui faktor VIIa dan faktor IXa. Hasil akhir aktivasi kedua jalur

tersebut saling berkaitan dan sama; protrombin diubah menjadi trombin dan fibrinogen diubah menjadi fibrin. Kolagen dan kalikrein juga mengaktivasi jalur intrinsik.^{1,2}

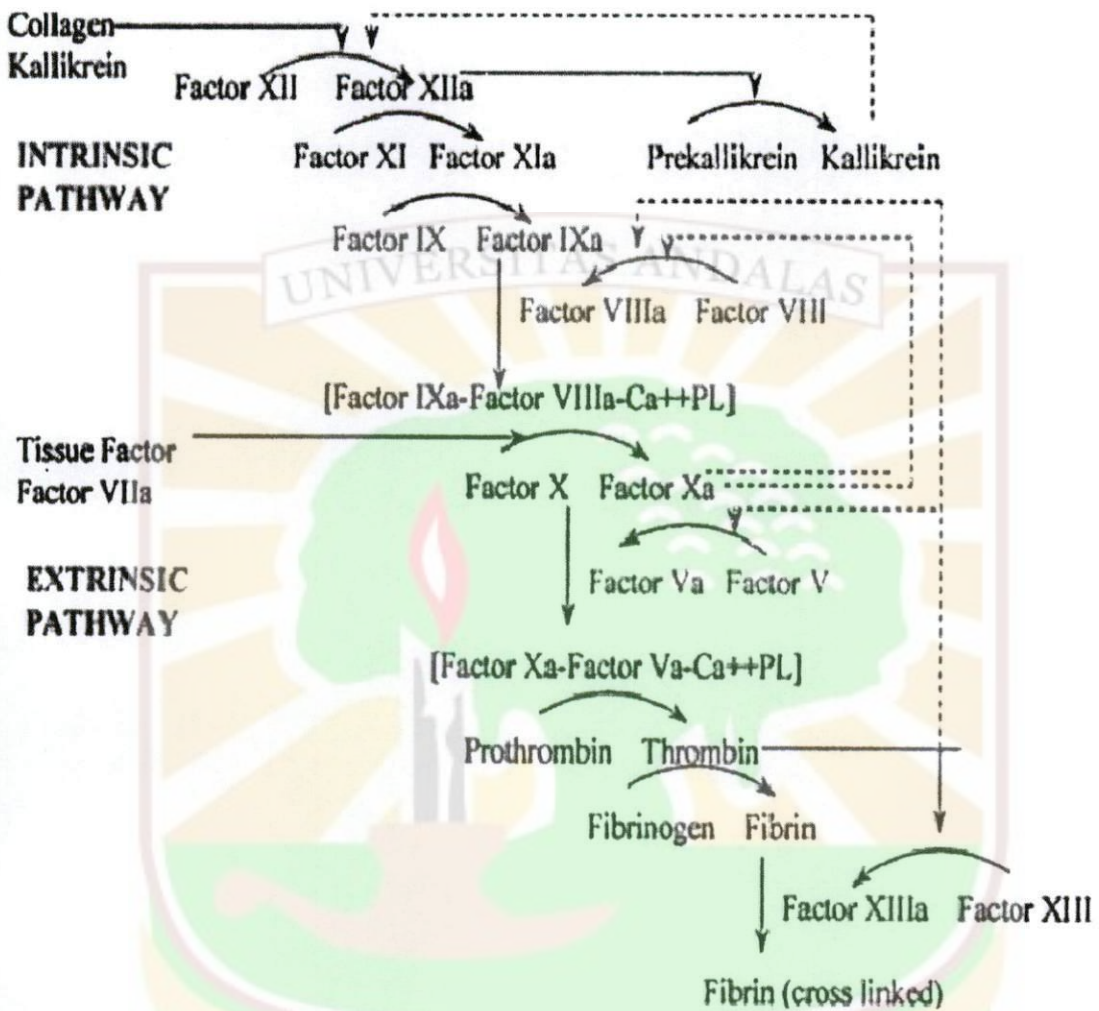
Dalam keadaan normal, sel endotel vaskuler akan menghasilkan trombomodulin dan aktivator plasminogen. Trombomodulin akan berikatan dengan trombin. Ikatan ini akan menginduksi produksi *Activated Protein C* (APC). APC akan menghambat faktor Va dan VIIa, yang berperan penting sebagai kofaktor jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik. Selain itu, aktivator plasminogen yang diekspresikan di permukaan sel normal akan menginisiasi fibrinolisis, sehingga mengurangi pembentukan *clot* (pembekuan).²⁵

Pada keadaan sepsis, sel endotel vaskuler akan diaktivasi oleh mediator inflamasi sebagai respon host terhadap infeksi. Ekspresi trombomodulin berkurang, sehingga menyebabkan APC in-aktif. Selain itu aktivator plasminogen juga dihambat oleh *plasminogen-activator inhibitor-1* (PAI-1), sehingga akan mengakibatkan proses fibrinolisis terganggu, sehingga bisa terjadi koagulasi intravaskuler menyeluruh.²⁵

Trombin mempunyai pengaruh yang beragam terhadap inflamasi dan membantu mempertahankan keseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis. Trombin memiliki efek pro-inflamasi pada sel endotel, makrofag dan monosit untuk menyebabkan pelepasan TF, faktor pengaktivasi trombosit dan TNF- α . Selain itu, trombin merangsang *chemoattractant* bagi neutrofil dan monosit untuk memfasilitasi kemotaksis serta merangsang degranulasi sel mast yang melepaskan bioamin untuk meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan menyebabkan kebocoran kapiler.^{1,2}

Pada sepsis, aktivasi kaskade koagulasi umumnya diawali pada jalur ekstrinsik yang terjadi akibat ekspresi TF yang meningkat akibat rangsangan dari mediator inflamasi. Selain itu, secara tidak langsung TF juga akan mengaktifkan jalur intrinsik

melalui jalur umpan balik. Terdapat kaitan antara jalur ekstrinsik dan intrinsik dengan hasil akhir aktivasi kedua jalur tersebut adalah pembentukan fibrin.^{1,2}



Gambar 2.4. Kaskade Koagulasi.¹⁶

Aktivasi endotel akan meningkatkan jumlah reseptor trombin pada permukaan sel untuk melokalisasi koagulasi pada tempat yang mengalami cedera. Cedera pada endotel ini juga berkaitan dengan gangguan fibrinolisis. Hal ini disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor pada permukaan sel untuk sintesis dan ekspresi molekul antitrombik. Selain itu, inflamasi pada sel endotel akan menyebabkan vasodilatasi pada otot polos pembuluh darah.^{1,2}

2.4.3. Gangguan Fibrinolisis

Fibrinolisis adalah respon homeostasis tubuh terhadap aktivasi sistem koagulasi. Penghancuran fibrin penting bagi angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), rekanalisasi pembuluh darah, dan penyembuhan luka. Aktivator fibrinolisis (*tissue-type plasminogen activator* (t-PA) dan *urokinasetype plasminogen activator* (u-PA)) akan dilepaskan dari endotel untuk merubah plasminogen menjadi plasmin. Jika plasmin terbentuk, akan terjadi proteolisis fibrin.^{1,2}

Tubuh juga memiliki inhibitor fibrinolisis alamiah yaitu *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) dan *trombin-activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI). Aktivator dan inhibitor diperlukan untuk mempertahankan keseimbangan.^{1,2}

Sepsis mengganggu respon fibrinolisis normal dan menyebabkan tubuh tidak mampu menghancurkan mikrotrombi. TNF- α menyebabkan supresi fibrinolisis akibat tingginya kadar PAI-1 dan menghambat penghancuran fibrin. Hasil pemecahan fibrin dikenal sebagai *fibrin degradation product* (FDP) yang mencakup D-dimer, dan sering diperiksa pada tes koagulasi klinis. Mediator pro-inflamasi bekerja secara sinergis meningkatkan kadar fibrin, sehingga menyebabkan trombosis pada pembuluh darah kecil dan sedang, kemudian menyebabkan disfungsi multi organ. Secara klinis, disfungsi organ dapat bermanifestasi sebagai gangguan napas, hipotensi, gagal ginjal, dan pada kasus yang berat dapat menyebabkan kematian.^{1,2}

Pada sepsis, saat aktivasi koagulasi maksimal, sistem fibrinolisis akan tertekan. Respon akut sistem fibrinolisis adalah pelepasan aktivator plasminogen khususnya t-PA dan u-PA dari tempat penyimpanannya dalam endotel. Namun aktivasi plasminogen ini

dihambat oleh peningkatan PAI-1 sehingga pembersihan fibrin menjadi tidak adekuat, dan mengakibatkan pembentukan trombus dalam mikrovaskular.^{1,2}

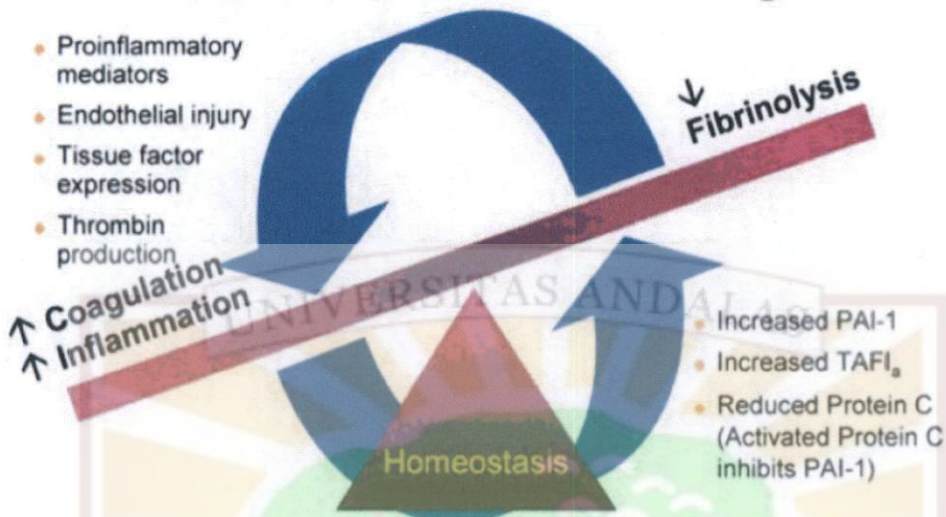


Gambar 2.5. Supresi Fibrinolisis.¹⁶

Disseminated intravascular coagulation (DIC) merupakan komplikasi tersering pada sepsis. Konsumsi faktor pembekuan dan trombosit akan menginduksi komplikasi perdarahan berat. DIC secara bersamaan akan menyebabkan trombosis mikrovaskular dan perdarahan. Pada pasien DIC, kadar PAI-1 yang tinggi dihubungkan dengan prognosis yang buruk.^{1,2}

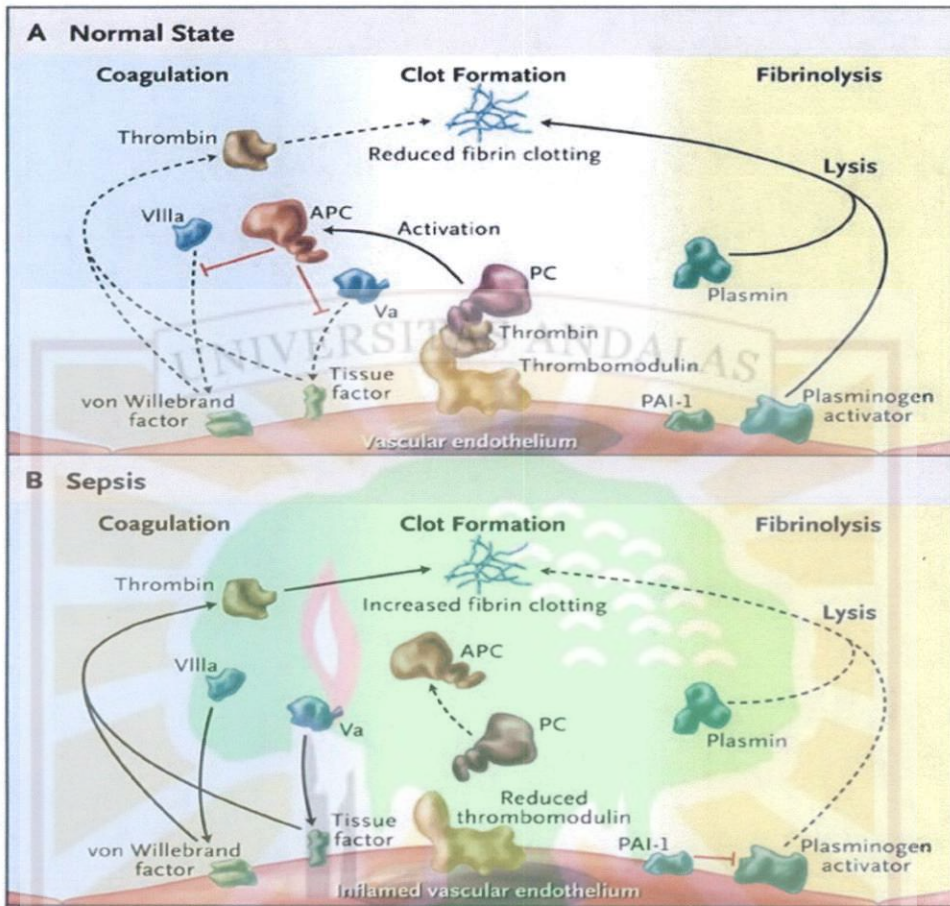
Jadi, patofisiologi sepsis terdiri dari aktivasi inflamasi, aktivasi koagulasi, dan gangguan fibrinolisis. Hal ini menyebabkan gangguan homeostasis antara mekanisme pro-koagulasi dan anti-koagulasi. Inflamasi yang lebih dominan terhadap anti-inflamasi dan koagulasi yang lebih dominan terhadap fibrinolisis, memudahkan terjadinya trombosis mikrovaskular, hipoperfusi, iskemia dan kerusakan jaringan.^{1,2}

Homeostasis Is Lost In Sepsis



Gambar 2.6. Gangguan Homeostasis pada Sepsis.¹⁶

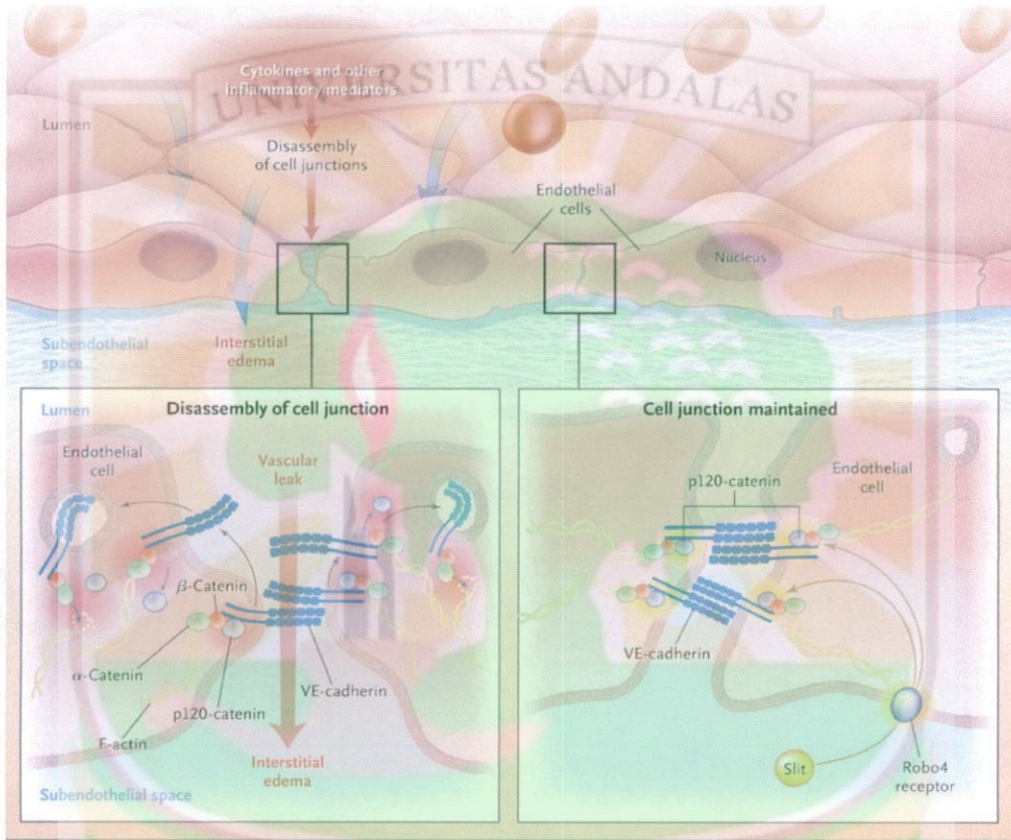
Pada sepsis terdapat hubungan yang erat antara inflamasi dan koagulasi. Mediator inflamasi akan menyebabkan ekspresi TF dan memulai aktivasi sistem koagulasi melalui jalur ekstrinsik; sedangkan pembentukan trombin dari aktivasi koagulasi menstimulasi aktivasi mediator pro-inflamasi. Pelepasan mediator pada sepsis akan menyebabkan aktivasi sistem koagulasi dan komplemen, dimana kerusakan utama terjadi pada endotel yang selanjutnya akan menimbulkan migrasi leukosit dan pembentukan mikrotrombi. Aktivasi endotel akan meningkatkan jumlah reseptor trombin pada permukaan sel untuk melokalisasi koagulasi pada tempat cedera. Cedera pada endotel sangat berkaitan dengan gangguan fibrinolisis. Dalam keadaan normal tubuh mempunyai mekanisme inhibitor alami dan antikoagulasi untuk mempertahankan homeostasis. Pada sepsis terjadi gangguan respon fibrinolisis normal sehingga menyebabkan tubuh tidak mampu menghilangkan mikrotrombi yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan dan memperberat sepsis.²⁶



Gambar 2.7. Aktivasi Sistem Koagulasi dan Fibrinolisis pada Keadaan Normal dan Sepsis²⁴

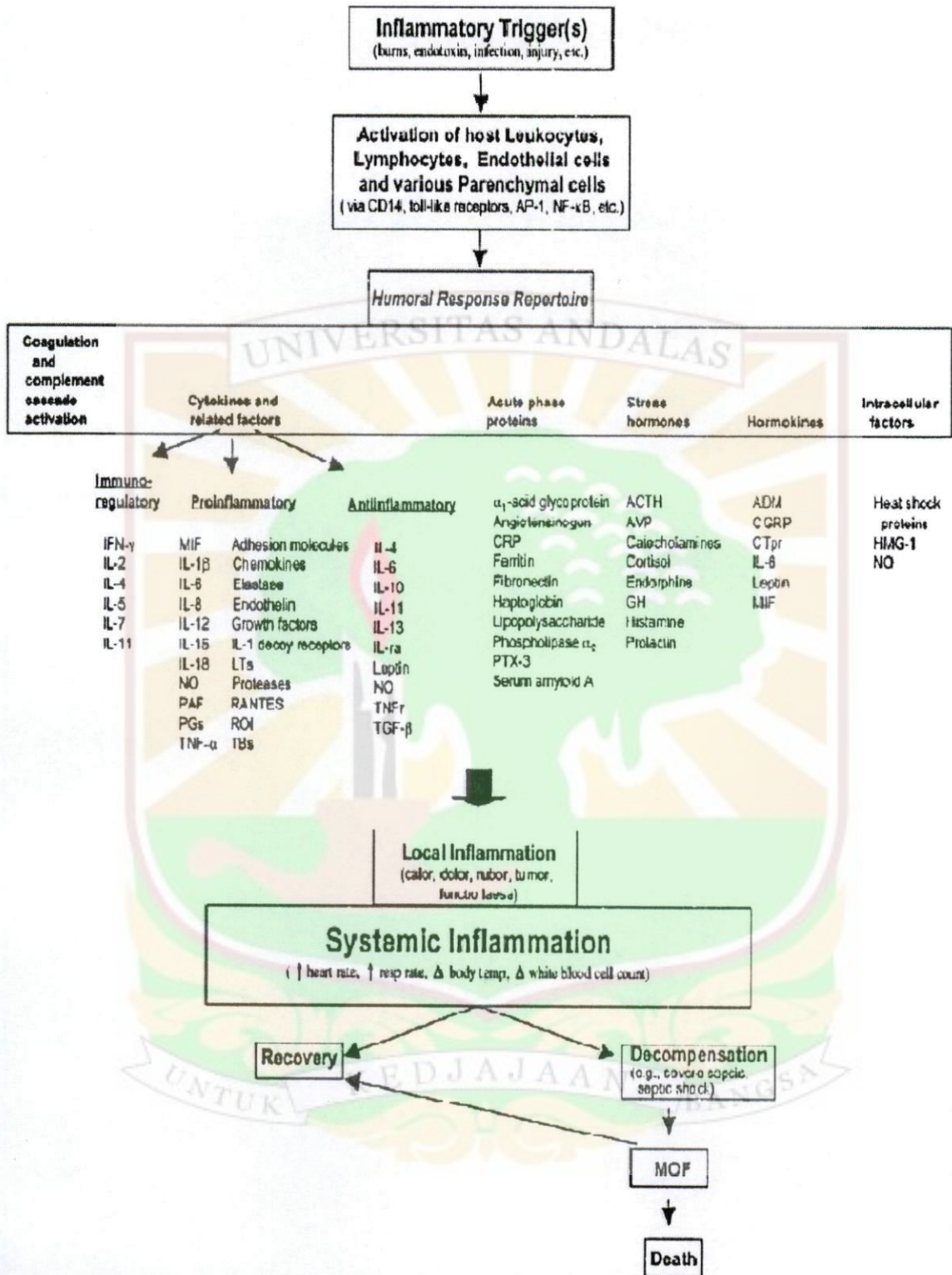
Syok pada sepsis terjadi karena sitokin dan mediator inflamasi lainnya menginduksi pemisahan antar sel endotel melalui perusakan hubungan interseluler dengan cara mengubah struktur sitoskeletal sel atau secara langsung merusak sel monolayer, sehingga terjadi kebocoran mikrovaskuler dan oedem jaringan. Mediator infeksi seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dapat memisahkan p120-catenin dengan VE-cadherin yang akan memicu internalisasi VE-cadherin. VE-cadherin merupakan komponen utama dalam perleketaan sel (*adherens junction*), yang akan mengikat protein kompleks secara kuat pada sel endotel, mencegah migrasi leukosit, dan mencegah kebocoran vaskuler. Perpindahan VE-cadherin secara normal akan

dicegah oleh p120-catenin, sehingga akan mengikat VE-cadherin untuk tetap berada pada membran. Perpindahan VE-cadherin dari membran sel ke bagian internal sel akan menyebabkan penurunan ikatan antar sel endotel, sehingga akan meningkatkan permeabilitas vaskuler.²⁷



Gambar 2.8. Kebocoran Mikrovaskuler dan Edema Jaringan.²⁷

Pada keadaan sepsis terjadi pelepasan berbagai sitokin. Endotel vaskuler merupakan tempat utama terjadinya interaksi kompleks sitokin tersebut, dan hasilnya akan terjadi kerusakan mikrovaskuler, trombosis, dan hilangnya integritas endotel (kebocoran kapiler), yang akan menyebabkan terjadinya iskemia jaringan. Gangguan endotel yang difus inilah yang berperan dalam terjadinya kerusakan berbagai organ dan hipoksia jaringan global yang selanjutnya akan menjadi sepsis berat atau syok septik.²⁸



Gambar 2.9. Skema Kaskade Koagulasi dan Komplemen yang Mengikuti Paparan terhadap Berbagai Faktor Pencetus Respon Inflamasi.¹¹

2.5. Diagnosis

Diagnosis sepsis ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium. Kultur bakteri darah merupakan baku emas untuk mendiagnosis sepsis.^{1,2} Hasil kultur bakteri darah yang positif pada penderita sepsis hanya 30-50%.²⁹ Pemeriksaan kultur bakteri darah dapat dilakukan dengan beberapa metoda, antara lain : kultur sederhana, BACTEC dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR).⁹

Metoda kultur sederhana masih merupakan metoda yang sensitif, mudah dan murah dibandingkan dengan metoda kultur lain. Hasil kultur baru dapat dibaca \pm 72 jam.⁹ Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil kultur positif adalah jumlah sampel darah yang dikultur, perbandingan darah dengan medium kultur, jenis kultur yang diinginkan, prosedur pengambilan sampel darah dan tehnik kultur.¹⁰ Beberapa faktor yang menyebabkan hasil kultur negatif pada metode kultur sederhana adalah :⁹

1. Terdapatnya kuman yang tidak dapat tumbuh pada medium kultur sederhana seperti *HACEK group*, *Brucella spp*, *Neisseria spp*, *Legionella spp*, *Nocardia spp* dan kuman yang tidak mempunyai dinding sel.
2. Terdapatnya kuman yang hanya dapat hidup di dalam sel, seperti *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp* dan *Chlamydia spp*.
3. Tidak dapat mendeteksi adanya jamur.

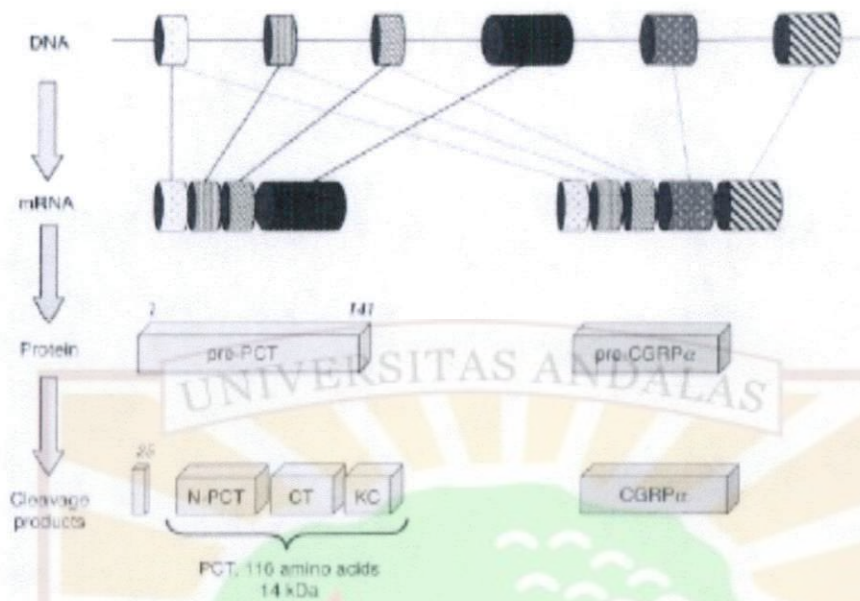
BACTEC Peds plus merupakan media kultur bakteri darah yang diperkaya oleh *Soybean-Casein Digest broth* dengan CO₂, dan merupakan media kultur bakteri darah aerobik. Sampel diinokulasi ke dalam vial, kemudian dimasukkan ke dalam *fluorescence* BACTEC untuk diinkubasi dan dilakukan pembacaan secara berkala. Prinsip pemeriksaan BACTEC adalah peningkatan fluoresensi sensor vial karena tingginya kadar

CO₂ yang dihasilkan oleh kuman aerob. Spesimen yang digunakan adalah darah yang diambil secara steril untuk menghindari kontaminasi. Jumlah sampel darah yang dapat dikultur adalah 0,5-5 ml. Hasil kultur yang optimal diperoleh pada jumlah sampel 1-3 ml. BACTEC Peds plus memiliki sensitifitas 80%. Waktu yang dibutuhkan untuk mendeteksi kuman adalah 25 jam. Bila pengambilan sampel mengalami kontaminasi, maka akan menghasilkan hasil kultur yang tidak akurat. BACTEC Peds plus mengandung resin yang berfungsi menetralsir antimikroba dalam sampel darah, tetapi resin ini tidak adekuat menetralsir antimikroba Imipenem-Cilastatin.³⁰

2.6. Sumber Produksi dan Biologi *Procalcitonin*

Procalcitonin pertama kali ditemukan tahun 1993 pada sel karsinoma medula tiroid. *Procalcitonin* merupakan polipeptida yang disusun oleh 116 asam amino, dengan berat molekul 13 kDa, disandi oleh gen CALC-1 di lengan pendek kromosom 11. *Procalcitonin* diproduksi oleh sel parafolikuler kelenjar tiroid sebagai prohormon *calcitonin*. Secara normal, semua *procalcitonin* dipecah di dalam tiroid menjadi *calcitonin*.^{11,31-38} Konsentrasi *procalcitonin* dalam serum orang sehat sangat rendah yaitu <0,1 ng/ml, sehingga tidak akan terdeteksi dalam darah. Secara fisiologis kadarnya meningkat pada neonatus. Pada hari pertama bervariasi antara 0,1- 21 ng/ml dengan median 2 ng/ml. Kemudian kadarnya menurun dan setelah 48 jam nilainya normal yakni <2 ng/ml.³⁹⁻⁴³

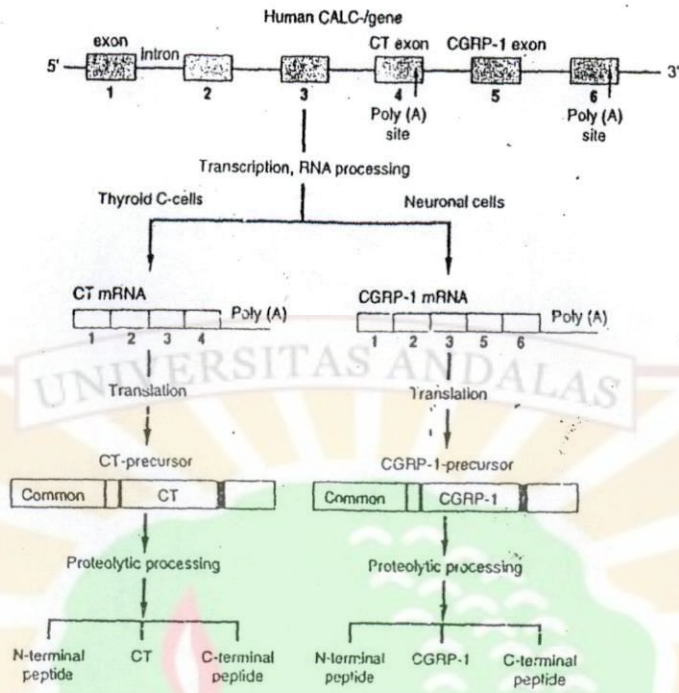
Pelepasan *procalcitonin* ke dalam sirkulasi dalam konsentrasi tinggi pada berbagai keadaan penyakit tidak disertai dengan peningkatan kadar *calcitonin* secara bermakna. Gen CALC-1 mengalami proses transkripsi sehingga menghasilkan dua transkrip yang berbeda menurut spesifik jaringan.¹¹



Gambar 2.10. Struktur dan Pemecahan Procalcitonin.⁴¹

Transkrip pertama, turunan ekson 1 sampai 4 dari keseluruhan 6 ekson, disandi untuk *pre-procalcitonin*, merupakan 141 asam amino peptida yang mempunyai 25 asam amino *hydrophobic signal peptide*.⁴¹ Pada sel-sel C tiroid ini secara proteolitik terjadi proses translasi menghasilkan 116 asam amino prohormon, yang terdiri dari 3 peptida, yaitu *aminoprocalcitonin* (57 asam amino) yang terletak di fragmen N terminal, *calcitonin* (32 asam amino) di pusat peptida, dan *calcitonin carboxyterminal peptide-1* (CCP-1) atau *katacalcin* (21 asam amino) di ujung terminal karboksil. Jalur ini sangat aktif dan hanya dihasilkan dalam getah *calcitonin*. Namun munculnya isyarat peptida memungkinkan *procalcitonin* tersekresi secara utuh, sesudah glikosilasi oleh sel lainnya. Hal ini membuktikan bahwa *procalcitonin* dan *calcitonin* sangat berbeda fungsi.¹¹

Transkrip kedua adalah yang dihubungkan secara alternatif ke isi ekson 1, 2, 3, 5, 6 dan menyandi gen *calcitonin* yang berhubungan dengan peptida, yang secara luas diekspresikan dalam saraf otak, pembuluh darah, dan usus. Hal ini berkaitan dengan proses imunomodulasi, neurotransmisi dan kendali vaskularis.⁴¹



Gambar 2.11. Proses Transkripsi dan Translasi.³²

2.7. Induksi Plasma Procalcitonin

Procalcitonin diinduksi oleh endotoksin yang dihasilkan bakteri selama infeksi sistemik. Pada keadaan infeksi bakteri, terjadi induksi dan ekspresi menyeluruh gen CALC-1 sehingga terjadi pelepasan *procalcitonin* yang masif di seluruh jaringan, terutama seluruh sel parenkim dan sel-sel yang terdiferensiasi di hati maupun sel-sel mononuklear. Pelepasan mediator inflamasi *procalcitonin* dapat diinduksi melalui 2 proses :⁴⁴

1. Terlepasnya endotoksin yang ada di dalam mikroba,
2. Respon imunitas seluler yang diperantarai oleh sitokin pro-inflamasi, seperti :
TNF- α , IL-1 β , dan IL-6.

Rangsangan akibat inflamasi dan infeksi menyebabkan terjadinya serbukan sel-sel leukosit yang bisa menghasilkan *procalcitonin*. Namun *procalcitonin* yang dihasilkan oleh sel-sel tersebut terjadi hanya dalam jumlah terbatas dan dalam waktu singkat, yaitu

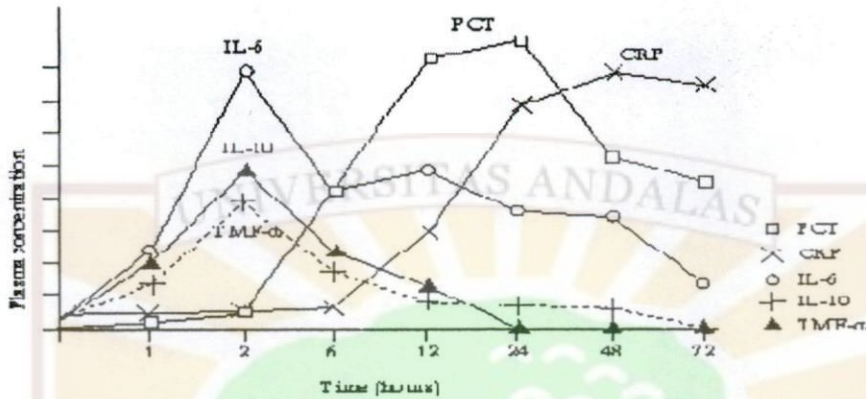
pada saat terjadinya perlengketan sel-sel tersebut pada endotel. Oleh karena itu sel-sel leukosit bukan merupakan sumber utama bagi peningkatan kadar *procalcitonin* pada sepsis. Sebaliknya rangsangan akibat endotoksin yang dihasilkan bakteri dan mediator-mediator inflamasi (misalnya : TNF- α dan IL-1 β) menyebabkan terjadinya induksi yang menyeluruh pada jaringan sehingga terjadi sekresi yang masif dari beberapa prekursor *calcitonin* (termasuk *procalcitonin*) ke dalam darah.⁴⁴

Kadar *procalcitonin* muncul cepat dalam 2 jam setelah rangsangan, kemudian meningkat secara cepat hingga menjadi ratusan ng/ml pada sepsis berat dan syok septik, puncaknya setelah 12 - 48 jam dan secara perlahan menurun dalam 48 - 72 jam mencapai normal jika pengobatan berhasil, yang menunjukkan prognosis yang baik. Jika kadar *procalcitonin* terus meningkat dan tidak turun menunjukkan kegagalan pengobatan. Kadar CRP tidak terdapat dalam 6 jam setelah rangsangan.^{45,46}

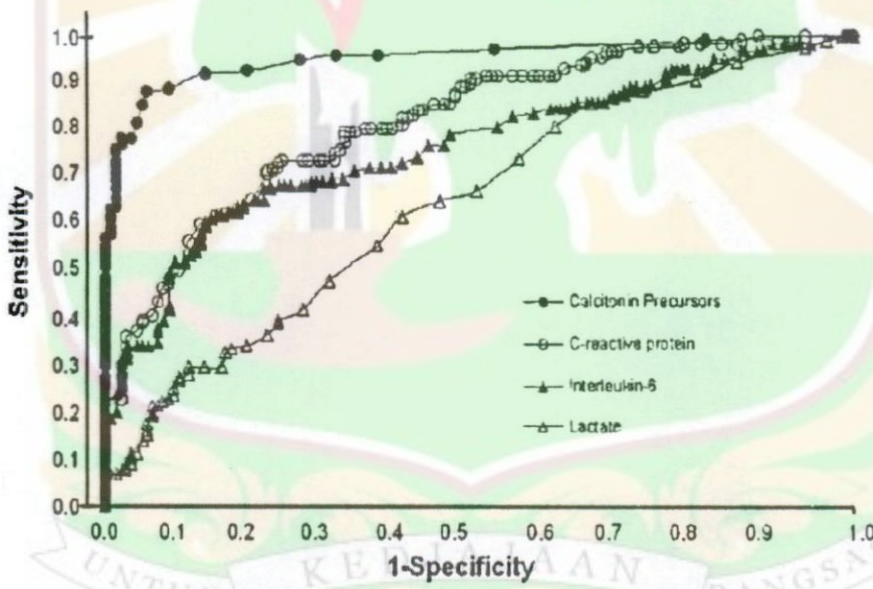
Waktu paruh *procalcitonin* adalah 25 - 35 jam, secara signifikan tidak berubah pada gagal ginjal, sehingga konsentrasi *procalcitonin* serum dapat digunakan untuk tujuan diagnostik pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal. Jaringan asal *procalcitonin* belum jelas, meskipun ada data yang menyatakan bahwa makrofag aktif dan hepatosit kemungkinan merupakan tempat asalnya.³⁸

Pada keadaan inflamasi akibat bakteri kadar *procalcitonin* selalu >2 ng/ml. Pada infeksi virus kadar *procalcitonin* $>0,05$ ng/ml tetapi biasanya <1 ng/ml.⁴⁷ Kadar *procalcitonin* tidak meningkat pada infeksi virus karena rangsangan virus terhadap makrofag akan menghasilkan IFN- γ sehingga akan menghambat sintesis TNF- α . TNF- α merupakan salah satu mediator inflamasi yang merangsang pelepasan *procalcitonin*. Peningkatan kadar *procalcitonin* pada infeksi bakteri lebih tinggi dibandingkan infeksi

parasit dan jamur, meskipun mikroorganisme ini juga merangsang makrofag untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi.^{42,43} Seperti halnya CRP, IL-6 juga tidak dapat membedakan secara jelas sumber inflamasi.⁴⁷



Gambar 2.12. Waktu dan Kepekatan *Procalcitonin*, CRP dan Sitokin.^{45,46}



Gambar 2.13. Analisis ROC dari *Procalcitonin* Serum untuk Diagnosis Sepsis di Ruang Perawatan Intensif Dibandingkan dengan CRP, IL-6, dan Laktat.¹¹

Mortalitas akibat sepsis peritoneal secara signifikan lebih tinggi dengan pemberian *procalcitonin* dan menurun jika pengaruh *procalcitonin* dinetralkan (imunoneutralisasi). Penelitian lebih lanjut oleh Whang dkk menunjukkan bahwa

procalcitonin mempengaruhi mortalitas ketika dimasukkan ke binatang pada keadaan sepsis dan tidak berpengaruh pada binatang yang sehat. Hal ini menunjukkan bahwa *procalcitonin* mungkin memainkan peran mediator sekunder dalam aksi inflamasi.³¹

Pada percobaan terhadap orang sehat yang disuntikkan endotoksin *Escherichia coli* dosis rendah secara intravena, setelah 1 jam injeksi merasa sakit, 1-2 jam kemudian demam dan menggigil, selanjutnya kaku dan mialgia dalam waktu 1-3 jam. *Procalcitonin* tidak dapat ditemukan dalam plasma pada 2 jam pertama, tetapi secara tetap ditemukan setelah 4 jam, meningkat tajam pada 6 jam dan tetap tinggi selama 8-24 jam. Kadar TNF- α plasma meningkat secara tajam setelah 1 jam, puncaknya setelah 2 jam dan menurun ke garis dasar sesudah 6 jam. Kadar IL-6 plasma mencapai puncak pada 3 jam dan kembali ke garis dasar setelah 8 jam. Peningkatan *procalcitonin* plasma terjadi secara singkat sesudah kadar sitokin mencapai puncak.⁴⁷

Penelitian lain pada pemberian rhTNF- α dan *melphalan* melalui isolasi perfusi tungkai menunjukkan hasil yang hampir sama, tetapi *melphalan* menunjukkan perubahan kecil. Lebih lanjut, kadar IL-6 dan IL-8 meningkat sesudah perfusi rhTNF- α dan mencapai puncak beberapa jam sesudah *procalcitonin*. Peningkatan kadar *procalcitonin* serum secara langsung atau tidak langsung dibantu oleh sitokin rhTNF- α dan rhIL-6. CRP dan *Serum Amiloid A Protein* (SAA) tanggap terhadap rangsangan yang sama walaupun lebih lambat.⁴¹

2.8. Fungsi Imunologi *Procalcitonin*

Pola produksi *procalcitonin* mirip dengan beberapa komponen sitokin, dan merupakan petanda aktivasi imunitas seluler yang menunjukkan pereaksi fase akut. Kadar *procalcitonin* dalam serum berkaitan dengan keparahan infeksi bakteri dan SIRS. Infeksi

yang terjadi terbatas di organ tunggal tanpa ada tanggap sistemik reaksi inflamasi, kadar *procalcitonin* rendah atau sedang. Proses inflamasi selain infeksi mendukung sekresi *procalcitonin*, tetapi menempati tangga sitokin yang terjadi pada sepsis dan proses inflamasi lain yang tidak diketahui.⁴⁶

2.9. Fungsi *Procalcitonin* terhadap Sepsis

Procalcitonin menghambat prostaglandin dan sintesis tromboksan pada limfosit *in vitro* dan mengurangi hubungan stimulasi LPS terhadap produksi TNF pada kultur *whole blood*. Menurut Whicher dkk, pemberian rekombinan *human procalcitonin* terhadap tupai yang mengalami sepsis menghasilkan peningkatan mortalitas yang berbanding terbalik dengan pemberian netralisasi antibodi. *Procalcitonin* berperan dalam patofisiologi sepsis yang didukung oleh untaian (*sequencing homolog*) antara *procalcitonin* dan sitokin seperti TNF, IL-6 dan *granulocyte colony-stimulating factor*.⁴¹

2.10. *Procalcitonin* sebagai Petanda Infeksi Penyakit Berat

Procalcitonin merupakan petanda diagnostik infeksi bakteri yang akurat pada dewasa, anak dan neonatus. Kadar *procalcitonin* tinggi pada anak-anak yang mengalami infeksi bakteri berat, tetapi juga meningkat pada keadaan lain seperti trauma, pembedahan, syok kardiogenik, luka bakar, sindrom gawat nafas, nekrosis setelah pankreatitis akut dan reaksi penolakan jaringan pada transplantasi. Rendahnya kadar *procalcitonin* tidak selalu meniadakan infeksi bakteri. Keadaan *false negative* ini dapat ditemukan pada tahap awal infeksi, infeksi terlokalisir, endokarditis infeksi subakut, dan infeksi oleh kuman atipikal (terutama kuman intraseluler). Kadar *procalcitonin* dapat menurun bila ada tanggapan terapi antibiotika.⁴⁴

Menurut Assicot dkk, kadar *procalcitonin* serum mencapai puncak pada infeksi bakteri dan malaria, sedangkan pada sepsis akibat jamur hasilnya kurang meyakinkan.⁴¹ Namun penelitian lain menyatakan sedikit atau tidak adanya peningkatan *procalcitonin* pada sepsis akibat jamur. Berbeda dengan infeksi bakteri dan parasit, peningkatan *procalcitonin* yang ringan terlihat pada infeksi virus. Kadar *procalcitonin* serum dapat digunakan untuk membedakan antara sepsis virus dan sepsis bakteri, khususnya pada meningitis. Rerata kadar *procalcitonin* pada infeksi bakteri adalah 29,7 ng/ml, sedangkan pada infeksi virus 0,28 (0–1,5) ng/ml.⁴⁸

Kadar *procalcitonin* lebih tinggi pada infeksi bakteri dan virus yang disertai SIRS dibandingkan dengan infeksi bakteri dan virus yang bersifat lokal. Penderita yang mengalami infeksi lokal tanpa SIRS, tidak menampilkan kadar *procalcitonin* serum yang tinggi. Sebagai pembanding, penderita yang tidak mengalami perkembangan tanda *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) seperti penderita lanjut usia atau penderita malnutrisi kemungkinan tidak menurunkan tanggap *procalcitonin* yang bermakna, meskipun hal ini belum diuji. Kadar puncak *procalcitonin* lebih tinggi pada meningitis bakteri gram positif dibandingkan gram negatif.^{31,49}

Tabel 2.5. Kadar *Procalcitonin* di Beberapa Keadaan Inflamasi.⁴⁹

Kondisi penderita	Kadar PCT (ng/ml)
Normal	< 0,5
Imflamasi kronik dan penyakit autoimun	< 0,5
Infeksi virus	< 0,5
Infeksi lokal s.d berat	< 0,5
SIRS, multipel trauma, luka bakar	0,5–2
Infeksi berat, sepsis, kegagalan beberapa organ (<i>multiple organ failure</i>)	> 2 (paling sering 10–100)

Kadar *procalcitonin* 5 ng/ml pada anak-anak dapat mendiagnosis sepsis bakteri dengan NPP dan NPN adalah 100% dan 82%, lebih baik dibandingkan dengan CRP yang nilainya 90% dan 36%.^{45,46}

Procalcitonin lebih sensitif dan spesifik untuk diagnosis infeksi dibandingkan dengan CRP, IL-6 dan IL-8 pada berbagai situasi klinis. O'Connor dkk menemukan peningkatan kadar *procalcitonin* secara bermakna pada penderita sepsis, sepsis berat dan syok septik dibandingkan dengan penderita tanpa SIRS atau infeksi dengan *cut off point* 1,0 ng/ml. *Procalcitonin* bereaksi lebih cepat terhadap rangsangan inflamasi daripada CRP, dan merupakan variabel uji laboratorium yang paling tepat untuk diagnosis infeksi dengan sensitivitas 89%, spesifisitas 94%, NPP 94%, dan NPN 90%.^{11,40}

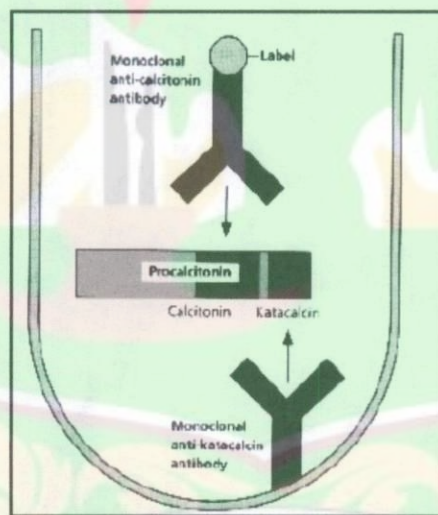
Penurunan yang lambat atau tidak adanya penurunan kadar *procalcitonin* selama 48 jam sesudah rawat inap berkaitan dengan hasil pemeriksaan yang buruk. Pada kasus dengan kematian, kadar *procalcitonin* serum tidak pernah <1,1 ng/ml.⁴¹ SIRS oleh sebab apapun, akan meningkatkan kadar *procalcitonin* sesuai dengan tingkat keparahannya.⁴⁸

Kadar *procalcitonin* juga meningkat selama 24 jam pertama kehidupan. Penderita dengan *carcinoma C-cell* tiroid dan sel kecil kanker paru juga dilaporkan mempunyai peningkatan kadar *procalcitonin* serum.⁴⁷

2.11. Pemeriksaan Serum *Procalcitonin*

Pengukuran kadar *procalcitonin* pada serum dilakukan secara imunologis, yang dapat dilakukan dengan berbagai alat komersil yang berbeda-beda namun dengan metode deteksi yang sama, misalnya : ILMA (*immunoluminometric assay*, sensitivitas 0,3 ng/ml), BRAHMS PCT-Q (sensitivitas 0,5 ng/ml), VIDAS BRAHMS PCT (sensitivitas 0,09 ng/ml), BRAHMS PCT KRYPTOR (interval 0,02-5000 ng/ml), dan Elecsys BRAHMS

PCT (interval 0,02-100 ng/ml). Metode pemeriksaannya disebut *sandwich principle* karena pengukuran dilakukan secara berlapis dengan menggunakan dua antibodi monoklonal antigen spesifik. Antibodi pertama akan berikatan secara spesifik dengan *katacalcin* dan terikat di suatu *coated tube* (tabung yang dilapisi) sedangkan antibodi kedua akan berikatan dengan terminal dari molekul *calcitonin*. Antibodi kedua ini akan dilabel dengan *luminescent tracer* dan akan berikatan dengan tabung yang sudah mengikat CCP-1 (*calcitonin peptide-1*). Pengukuran kadar *procalcitonin* selanjutnya dilakukan dengan *luminometer* yang akan menerima sinyal dari antibodi yang terikat *luminescent tracer*. Pemeriksaan tidak dipengaruhi oleh antibiotika, sedatif dan zat vasoaktif yang secara umum digunakan di unit perawatan intensif.⁴⁹



Gambar 2.14. Skema Pemeriksaan Procalcitonin dengan Imunoluminometrik Asai.⁴⁹

2.12. Aspek Praktis Penentuan Procalcitonin di Laboratorium.

Kadar *procalcitonin* dapat diperiksa dengan pengambilan sampel yang berupa serum atau plasma. *Procalcitonin* memiliki waktu paruh sekitar 24 jam. Bila ditinjau dari stabilitasnya, *procalcitonin* mengalami penguraian/dekomposisi 10% setelah 24 jam pada suhu kamar, dan stabil selama 1 bulan pada suhu -20°C .⁵⁰

Pada kondisi pascabedah, bebas sepsis dan pasca-awal pengobatan antibiotika, bila kadar *procalcitonin* menurun 50% menunjukkan keberhasilan pengobatan, namun bila kadarnya tetap atau meningkat menunjukkan tidak ada perubahan dengan pengobatan (penyakit memburuk). Sesudah pemantauan penyakit infeksi dengan risiko tinggi (pascatransplantasi atau politrauma), bila kadar *procalcitonin* rendah atau menurun menunjukkan bukan komplikasi infeksi, tetapi bila kadarnya tetap tinggi atau meningkat, menunjukkan adanya komplikasi.⁵⁰

Menurut O'Connor dkk, pembekuan (*freezing*) dan pencairan (*thawing cycles*) tidak berpengaruh terhadap konsentrasi *procalcitonin*.⁴⁰ Penyimpanan plasma selama 24 jam pada suhu kamar mengakibatkan kehilangan konsentrasi *procalcitonin* sampai 12,4%, sedangkan pada suhu 4°C mengakibatkan kehilangan konsentrasi *procalcitonin* sampai 6,3%. Pemeriksaan ini hanya membutuhkan 20 ul sampel serum atau plasma. Konsentrasi *procalcitonin* yang berasal dari sampel darah arteri atau vena tidak berbeda, paling baik menggunakan plasma EDTA. Sampel disimpan pada suhu kamar dan harus diperiksa dalam waktu 4 jam pasca pengumpulan. Penggunaan antikoagulan litium heparin mengakibatkan hasilnya lebih tinggi 7,6%. Konsentrasi *procalcitonin* tidak dipengaruhi oleh hemoglobin, bilirubin dan trigliserida (kecuali kasus hemolisis berat).⁴¹

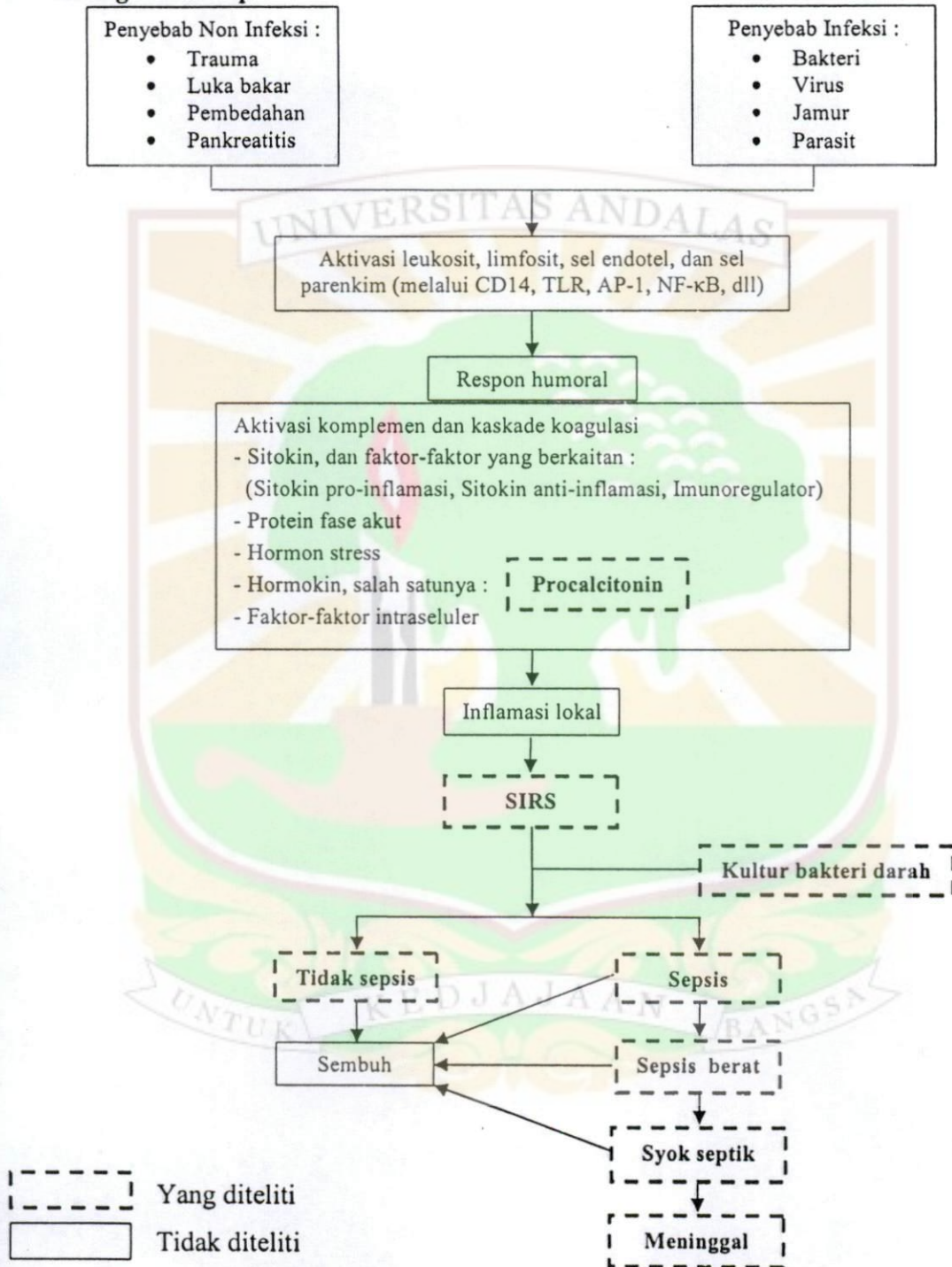
Tabel 2.6. Gangguan Pengobatan dalam Menentukan *Procalcitonin*.^{40,50}

Pengobatan	Reaksi silang (%)
<i>Antimikroba</i>	
Imipenem	$< 1 \times 10^{-4}$
Cefotaxime	$< 4 \times 10^{-4}$
Vancomycin	$< 1 \times 10^{-4}$
<i>Obat Vasoaktif</i>	
Dopamine	$< 1 \times 10^{-4}$
Noradrenaline	$< 2 \times 10^{-4}$
Dobutamine	$< 5 \times 10^{-4}$
<i>Lain-lain</i>	
Fentanyl	$< 1 \times 10^{-2}$
Heparin	100 IU tanpa pengaruh
Furosemid	$< 1 \times 10^{-4}$

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsep



Penyebab non-infeksi seperti trauma, luka bakar, pembedahan, pankreatitis akut, serta penyebab infeksi seperti bakteri, virus, jamur, parasit akan mengaktivasi leukosit, limfosit, sel endotel, dan sel parenkim (melalui CD14, TLR, AP-1, NF- κ B, dan sebagainya). Hal ini akan menyebabkan timbulnya respon humoral, mengaktivasi komplemen dan kaskade koagulasi, sitokin dan faktor-faktor yang berkaitan (sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, imunoregulator), protein fase akut, hormon stress, hormokin (salah satunya adalah *procalcitonin*), serta faktor-faktor intraseluler. Akibatnya secara klinis dapat terlihat sebagai inflamasi lokal dan SIRS. Untuk membuktikan adanya infeksi bakteri sebagai penyebab SIRS, maka dilakukan kultur bakteri. SIRS yang disertai dengan infeksi yang telah terbukti atau tersangka disebut dengan sepsis. Perjalanan klinis SIRS dapat menjadi sembuh atau mengalami sepsis, serta dapat berlanjut menjadi sepsis berat, syok septik dan meninggal.

3.2. Hipotesis

Procalcitonin dapat digunakan sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian potong lintang, observasional, dan analitik dengan melakukan pengamatan klinis terhadap sampel penelitian saat masuk sampai pulang dari rumah sakit.

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di bangsal anak RS Dr. M. Djamil Padang dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang selama 6 bulan, yang dimulai sejak 1 Juni sampai 30 November 2012.

4.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah anak berusia 1 bulan sampai 15 tahun yang menderita SIRS yang dirawat di bangsal anak RS Dr. M. Djamil Padang sejak 1 Juni sampai 30 November 2012.

4.4. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi.

4.5. Perkiraan Besar Sampel

Rumus untuk mendapatkan sampel minimal pada penelitian ini adalah :

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Bila : n = Jumlah sampel yang dicari.

α = Tingkat kemaknaan (ditetapkan peneliti, diambil 95%, $\alpha = 0,05$), sehingga diperoleh interval kepercayaan, $Z\alpha = 1,96$.

P = Proporsi SIRS pada anak 72% (dari literatur).

$Q = 1 - P = 1 - 0,72 = 0,28$.

d = Tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki (ditetapkan peneliti, diambil 10%).

Maka besar sampel minimal (n) adalah : $n = \frac{(1,96)^2 \cdot (0,72) \cdot (0,28)}{(0,1)^2} = 77,45 \sim 78$ sampel.

4.6. Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara random blok.

4.7. Variabel Penelitian

- a. Variabel Bebas : SIRS, derajat klinis.
- b. Variabel Antara : Kultur bakteri darah.
- c. Variabel Tergantung : *Procalcitonin*.

4.8. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

4.8.1. Kriteria Inklusi

Semua anak berusia 1 bulan sampai 15 tahun yang menderita SIRS yang dirawat di bangsal anak RS Dr. M. Djamil Padang sejak 1 Juni sampai 30 November 2012, yang sudah disetujui oleh orang tuanya untuk diikutsertakan dalam penelitian ini dengan menandatangani persetujuan penelitian.

4.8.2. Kriteria Eksklusi

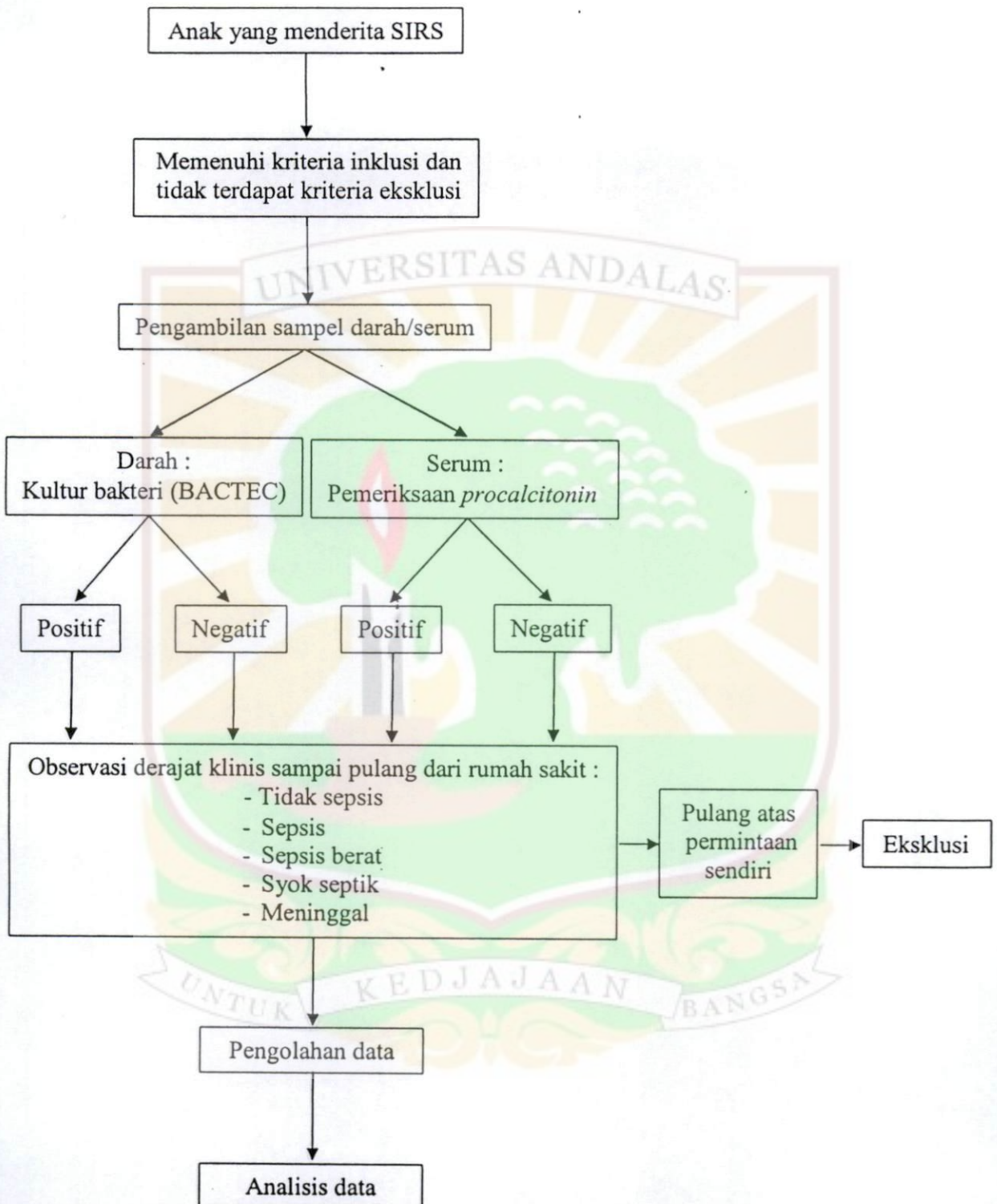
Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah bila dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang ditemukan keadaan berikut ini :

1. Telah mendapatkan antibiotika sebelumnya.
2. Vaksinasi dalam 5 hari sebelum timbulnya penyakit.
3. Trauma (pembedahan, luka bakar, fraktur).
4. Reaksi alergi dan penyakit autoimun (misalnya : *Arthritis Rheumatoid Juvenile*, *Systemic Lupus Eritematosus*, *Henoch Schonlein Purpura*, *Kawasaki Disease*).
5. Nekrosis (*Tumor embolization*, pankreatitis akut).
6. Penyakit kronik atau terminal (hati atau ginjal).
7. Penyakit keganasan (limfoma, karsinoma, sarkoma, leukemia).
8. Immunodefisiensi (infeksi HIV, mendapat steroid jangka panjang).
9. Penyakit lain yang mempengaruhi kadar *procalcitonin* (syok kardiogenik, infeksi virus *Dengue*, malaria, dan infeksi jamur secara klinis).
10. Responden yang pulang dalam rawatan atas permintaan sendiri.

4.9. Izin Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah lulus seleksi etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan izin dari Direktur RS Dr M Djamil Padang sesuai dengan tata aturan yang berlaku. Persetujuan penelitian diminta kepada orang tua anak yang memenuhi kriteria inklusi sesuai dengan kode etik penelitian, dengan menandatangani formulir izin penelitian setelah mendapatkan penjelasan dari peneliti.

4.10. Alur Penelitian



4.11. Definisi Operasional

1. Jenis kelamin

Definisi : Jenis kelamin subyek penelitian

Cara ukur : Wawancara

Alat ukur : Kuesioner

Hasil ukur : Laki-laki

Perempuan

Skala ukur : Kategorik

2. Usia

Definisi : Usia subjek pada saat penelitian, ditentukan berdasarkan tanggal lahir sampai dengan hari ulang tahun terakhir.

Cara ukur : Wawancara

Alat ukur : Kuesioner

Hasil ukur : 1 bulan – 1 tahun

>1 – 5 tahun

>5 – 10 tahun

>10 – 15 tahun

Skala ukur : Ordinal

3. Pemeriksaan *procalcitonin*

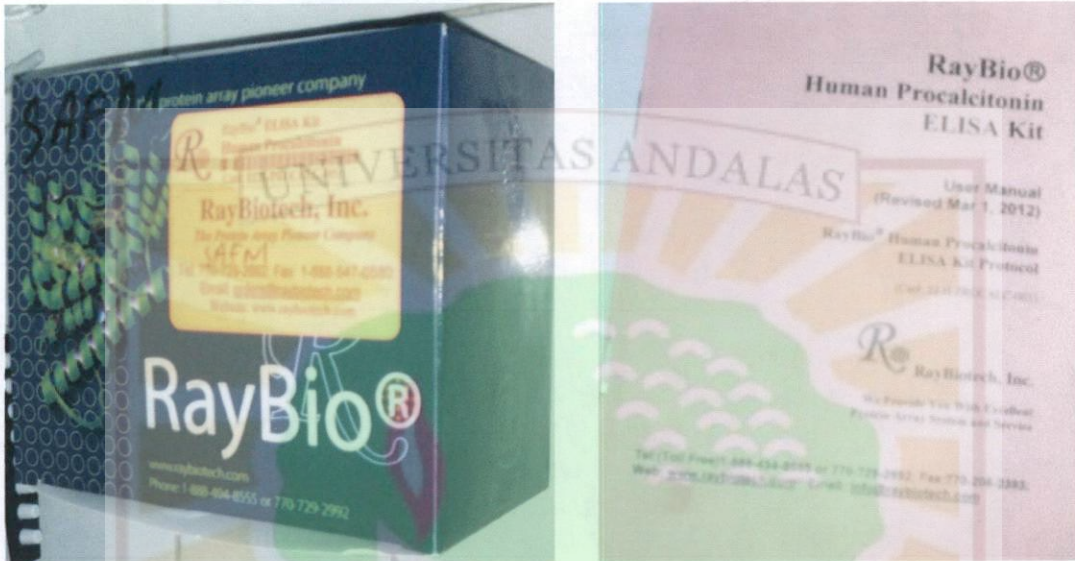
Definisi : Suatu pemeriksaan laboratorium dengan menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) secara *in vitro* untuk menilai kadar prohormon *calcitonin* di dalam darah secara kuantitatif.

Cara ukur : Metode ELISA secara kuantitatif yang dilakukan oleh petugas laboratorium biomedik dan diamati oleh peneliti.

Alat ukur : RayBio® Human *Procalcitonin* ELISA.

Hasil ukur : ng/ml.

Skala ukur : Numerik



Gambar 4.1. RayBio® Human *Procalcitonin* ELISA Kit.⁵⁰

Kemudian kadar *procalcitonin* dikelompokkan berdasarkan *cut off point* yang didapatkan oleh O'Connor dkk,⁴⁰ antara lain :

- *Procalcitonin* positif, jika kadar *procalcitonin* ≥ 1 ng/ml.
- *Procalcitonin* negatif, jika kadar *procalcitonin* < 1 ng/ml.

Skala ukur : Kategorik

4. Kultur bakteri darah

Definisi : Suatu pemeriksaan laboratorium untuk menentukan jenis kuman dari sampel darah dengan memakai metode pertumbuhan kuman.

Cara ukur : Sampel darah dimasukkan ke dalam medium BACTEC, dilakukan pengamatan pertumbuhan kuman dan uji sensitivitas dengan medium agar darah.

Alat ukur : Medium BACTEC, medium agar darah, *disc* uji sensitivitas.

Hasil ukur : Positif, jika ditemukan pertumbuhan kuman.

Negatif, jika tidak ditemukan pertumbuhan kuman.

Skala ukur : Kategorik

5. Derajat klinis SIRS

Definisi : Urutan perjalanan berat ringannya klinis SIRS sampai akhir pengamatan pasien (akhir rawatan) di rumah sakit.

Cara ukur : Anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

Alat ukur : *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* tahun 2005.

Hasil ukur : Tidak sepsis

Sepsis

Sepsis berat

Syok septik

Meninggal

Skala ukur : Ordinal

6. *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS)

Definisi : Respon inflamasi sistemik terhadap berbagai keadaan klinis yang merusak, seperti trauma, luka bakar, pankreatitis, dan infeksi.

Cara ukur : Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan jumlah leukosit.

Alat ukur : *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* tahun 2005.

Hasil ukur : Ya, jika memenuhi kriteria SIRS.

Tidak, jika tidak memenuhi kriteria SIRS.

Skala ukur : Kategorik

7. Sepsis

Definisi : SIRS yang dicurigai adanya infeksi atau telah terbukti adanya infeksi.

Cara ukur : Anamnesis, pemeriksaan fisik, jumlah leukosit, dan kultur bakteri darah.

Alat ukur : *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* tahun 2005.

Hasil ukur : Ya, jika memenuhi kriteria sepsis (*procalcitonin* ≥ 1 ng/ml).

Tidak, jika tidak memenuhi kriteria sepsis (*procalcitonin* < 1 ng/ml).

Skala ukur : Kategorik

8. Sepsis berat

Definisi : Sepsis ditambah dengan salah satu kondisi berikut: disfungsi organ kardiovaskuler, atau *acute respiratory distress syndrome*, atau terdapat ≥ 2 disfungsi organ.

Cara ukur : Anamnesis, pemeriksaan fisik, jumlah leukosit, dan kultur bakteri darah.

Alat ukur : *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* tahun 2005.

Hasil ukur : Ya, jika memenuhi kriteria sepsis berat.

Tidak, jika tidak memenuhi kriteria sepsis berat.

Skala ukur : Kategorik

9. Syok septik

Definisi : Sepsis yang disertai dengan disfungsi organ kardiovaskuler.

Cara ukur : Anamnesis, pemeriksaan fisik, jumlah leukosit, dan kultur bakteri darah.

Alat ukur : *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* tahun 2005.

Hasil ukur : Ya, jika memenuhi kriteria syok septik.

Tidak, jika tidak memenuhi kriteria syok septik.

Skala ukur : Kategorik

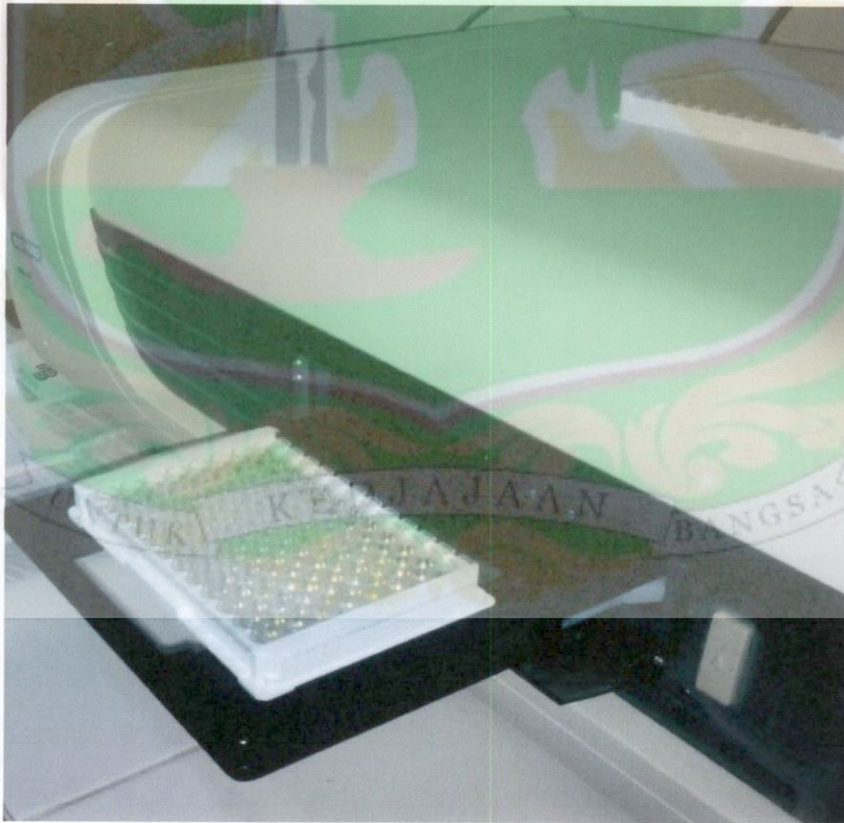
4.12. Prosedur Penelitian

1. Semua pasien baru masuk yang dirawat di bangsal anak RS Dr. M. Djamil Padang sejak 1 Juni sampai 30 November 2012, yang memenuhi kriteria SIRS dan mengeluarkan kriteria eksklusi, diambil sebagai sampel penelitian, kemudian dicatat data dasar (nama, umur, jenis kelamin, riwayat penyakit)
2. Usia penderita dikelompokkan atas : 1 bulan – 1 tahun, >1 – 5 tahun, >5 – 10 tahun, dan >10 – 15 tahun.
3. Dilakukan pemeriksaan klinis : data subjektif (keluhan dan riwayat penyakit) serta data objektif (suhu tubuh, frekuensi laju nafas, frekuensi laju nadi, tekanan darah, kesadaran, perfusi, dan pemeriksaan fisik lainnya secara sistemik).
4. Dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan laboratorium *procalcitonin* dan kultur bakteri darah, dengan tehnik sebagai berikut : ^{8,30}
 - a. Bersihkan kulit di daerah sekitar vena yang akan diambil darahnya dengan menggunakan alkohol 70%, kemudian bersihkan dengan cairan *povidon iodine* 10% dan keringkan.
 - b. Gunakan jarum suntik steril *disposable* 5 ml, kemudian tusukkan ke lokasi vena yang telah dibersihkan, dan ambil sampel darah sebanyak 5 ml. Untuk pemeriksaan kultur, dimasukkan darah sebanyak 2 ml ke dalam media BACTEC plus dan sisanya masing-masing sebanyak 3 ml dimasukkan ke dalam *vacutainer* yang berisi EDTA untuk pemeriksaan *procalcitonin*.
5. Sampel untuk pemeriksaan kultur bakteri darah dikirim ke Laboratorium Mikrobiologi RS Dr. M. Djamil Padang.

6. Dilakukan pemeriksaan *procalcitonin* dari sampel darah EDTA menggunakan *RayBio® Human Procalcitonin ELISA* secara kuantitatif :⁵⁰
- a. Letakkan reagen dan sampel pada suhu kamar (18-25°C) sebelum digunakan.
 - b. Tambahkan masing-masing 100 µl standar dan sampel ke dalam tabung yang sesuai. Tutup dengan baik dan inkubasi selama 2,5 jam pada suhu kamar atau semalaman pada suhu 4°C dengan melakukan pemusingan.
 - c. Keluarkan cairan dan cuci 4 kali dengan *Wash Solution*. Cuci dengan mengisi tiap tabung dengan *Wash Buffer* (300 µl) menggunakan *multi-channel Pipette* atau *autowasher*. Pemindahan cairan pada tiap tahap perlu diselesaikan untuk mendapatkan hasil yang baik. Setelah pencucian terakhir, pindahkan *Wash Buffer* yang tersisa dengan cara aspirasi atau dituangkan. Balikkan plat itu dan tandai di baliknya dengan kertas putih.
 - d. Tambahkan 100 µl *biotinylated antibody* ke tiap tabung. Inkubasi selama 1 jam pada suhu kamar dengan melakukan pemusingan.
 - e. Keluarkan cairan. Ulangi pencucian seperti pada tahap 3.
 - f. Tambahkan 100 µl cairan *Streptavidin* ke tiap tabung. Inkubasi selama 45 menit pada suhu kamar dengan melakukan pemusingan.
 - g. Keluarkan cairan. Ulangi pencucian seperti pada tahap 3.
 - h. Tambahkan 100 µl *TMB One-Step Substrate Reagent* ke tiap tabung. Inkubasi selama 30 menit pada suhu kamar yang gelap dengan melakukan pemusingan.
 - i. Tambahkan 50 µl of *Stop Solution* ke tiap tabung. Baca hasilnya segera menggunakan *microplate* dengan panjang gelombang 450 nm.
 - j. Hasil *procalcitonin* yang didapat dalam bentuk kadar dengan satuan ng/ml.



Gambar 4.2. Peralatan yang Digunakan untuk Pemeriksaan *Procalcitonin*.



Gambar 4.3. Pembacaan Kadar *Procalcitonin* dengan Metode ELISA.



Gambar 4.2. Peralihan yang digunakan untuk Pemecahan Masalah.

Gambar 4.3. Pembacaan Kadar Proteinnya dengan Metode Elisa.

7. Dilakukan pengelompokan berdasarkan *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* tahun 2005, antara lain : SIRS, sepsis, sepsis berat, dan syok septik.
8. Dilakukan pemantauan klinis responden sampai akhir rawatan.
9. Data yang diperoleh diolah dan dianalisis secara statistik serta dilakukan uji diagnostik.

4.13. Pengelolaan dan Analisis Data

Semua data yang diperlukan dicatat, kemudian diolah dan dianalisis secara statistik dengan komputerisasi dan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar. Data dianalisis dengan menggunakan analisis univariat dan multivariat, serta uji diagnostik (sensitifitas, spesifisitas, NPP dan NPN).



BAB V

HASIL PENELITIAN

Selama periode 1 Juni 2012 sampai 30 November 2012 telah dilakukan penelitian potong lintang, observasional, dan analitik terhadap 85 anak yang menderita SIRS yang dipilih secara random blok. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 85 orang, dan tidak ada sampel yang dieksklusi. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar *procalcitonin* dan kultur bakteri darah pada semua sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Tabel 5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.

Karakteristik	n	%
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	41	48,2
- Perempuan	44	51,8
Kelompok Usia		
- 1 bulan – 1 tahun	25	29,4
- >1 – 5 tahun	26	30,6
- >5 – 10 tahun	18	21,2
- >10 – 15 tahun	16	18,8

Pada tabel 5.1. terlihat bahwa sampel penelitian tidak jauh berbeda antara laki-laki dengan perempuan (48,2% banding 51,8%). Usia >1 – 5 tahun merupakan kelompok yang terbanyak (30,6%), diikuti oleh kelompok usia 1 bulan – 1 tahun (29,4%).

Tabel 5.2. Jumlah Sampel dengan Gejala SIRS yang Dinyatakan Sepsis Berdasarkan Pemeriksaan *Procalcitonin* dan Kultur Bakteri Darah.

Jenis Pemeriksaan	Positif n (%)	Negatif n (%)	Total n (%)
<i>Procalcitonin</i>	25 (29,4)	60 (70,6)	85 (100)
Kultur Bakteri Darah	33 (38,8)	52 (61,2)	85 (100)

Tabel 5.4. menunjukkan rerata kadar *procalcitonin* pada awal masuk rumah sakit lebih tinggi pada kultur bakteri darah positif, dengan perbedaan yang bermakna.

Tabel 5.5. Rerata Kadar *Procalcitonin* pada Awal Masuk Rumah Sakit Berdasarkan Luaran Derajat Klinis.

Luaran Derajat Klinis	n	Kadar <i>Procalcitonin</i> Rerata ± SD (ng/ml)	p*
Tidak sepsis	23	0,22 ± 1,07	0,000
Sepsis	24	0,83 ± 1,02	
Sepsis berat	12	1,31 ± 2,21	
Syok septik	3	2,03 ± 2,87	
Meninggal	23	4,15 ± 4,94	

*uji Anova

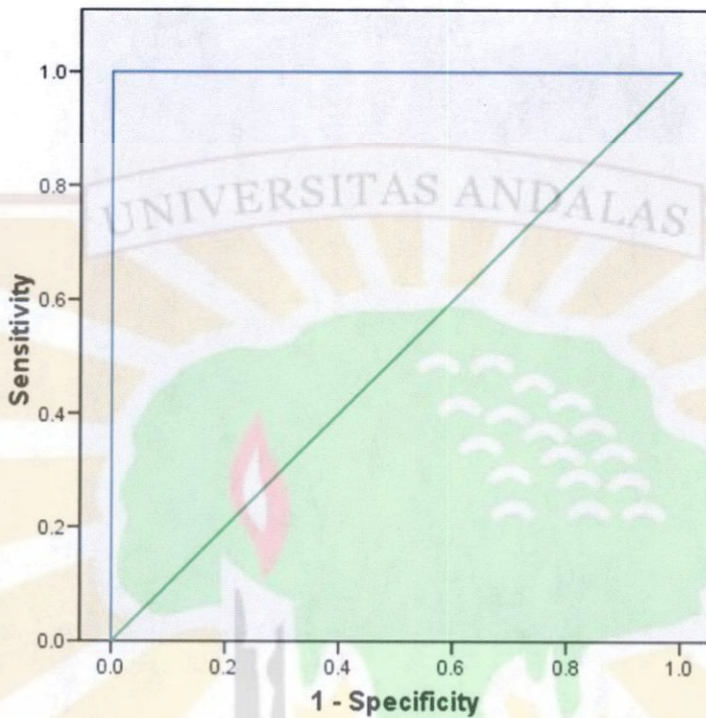
Tabel 5.5. menunjukkan rerata kadar *procalcitonin* pada awal masuk rumah sakit lebih tinggi pada luaran derajat klinis yang lebih berat, dengan perbedaan yang bermakna.

Tabel 5.6. Perbandingan Luaran Derajat Klinis Berdasarkan Rerata Kadar *Procalcitonin* pada Awal Masuk Rumah Sakit.

Luaran Derajat Klinis	Tidak Sepsis	Sepsis	Sepsis Berat	Syok Septik	Meninggal
Tidak Sepsis	1,000	1,000	1,000	1,000	0,000
Sepsis	1,000	1,000	1,000	1,000	0,002
Sepsis Berat	1,000	1,000	1,000	1,000	0,067
Syok Septik	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Meninggal	0,000	0,002	0,067	1,000	1,000

Pada tabel 5.6. terlihat bahwa rerata kadar *procalcitonin* antara tidak sepsis dengan sepsis, sepsis berat dan syok septik tidak berbeda bermakna ($p > 0,005$), tetapi dengan meninggal berbeda bermakna ($p < 0,005$). Rerata kadar *procalcitonin* antara sepsis dengan sepsis berat dan syok septik tidak berbeda bermakna ($p > 0,005$), tetapi dengan meninggal berbeda bermakna ($p < 0,005$). Rerata kadar *procalcitonin* antara sepsis berat dengan syok septik dan meninggal serta antara syok septik dengan meninggal juga tidak berbeda bermakna ($p > 0,005$).

ROC Curve



Gambar 5.1. Kurva ROC Kadar *Procalcitonin*.

Pada gambar 5.1. terlihat area di bawah kurva adalah 100%, namun *cut off point* kadar *procalcitonin* pada penelitian ini tidak dapat ditetapkan karena semua nilai spesifisitas 100% (tidak ada yang *matching*).

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang, observasional, dan analitik yang dilakukan pada 85 anak yang menderita SIRS. Pada penelitian ini didapatkan jumlah anak perempuan (51,8%) lebih banyak daripada anak laki-laki (48,2%). Hasil ini berbeda dengan yang didapatkan oleh Galetto-Lacour dkk pada penelitiannya, penderita SIRS lebih banyak pada anak laki-laki (53,5%) daripada anak perempuan (46,5%).⁵¹ Perbedaan jenis kelamin untuk terjadinya SIRS tidak bermakna pada berbagai literatur.

Penderita SIRS terbanyak pada penelitian ini adalah kelompok usia >1 – 5 tahun (30,6%), diikuti oleh kelompok usia 1 bulan – 1 tahun (29,4%). Hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Pavare dkk terhadap anak yang mendapatkan kelompok usia terbanyak menderita SIRS adalah 2-5 tahun (39%), diikuti oleh kelompok usia 1 bulan - 1 tahun (25%).¹⁴ Arkader dkk pada penelitiannya terhadap anak mendapatkan rerata usia penderita SIRS adalah 1,5 bulan.⁵² Kelompok usia di atas rentan terhadap berbagai infeksi karena mulai aktif bermain, sedangkan perlindungan dari ibu sudah berkurang.

Peningkatan kadar *procalcitonin* terjadi karena *procalcitonin* distimulasi oleh proses inflamasi, sehingga konsentrasinya akan meningkat pada infeksi bakteri sistemik. Pada penelitian ini diambil batasan kadar *procalcitonin* 1 ng/ml (berdasarkan *cut off point* yang didapatkan oleh O'Connor dkk)⁴⁰ untuk menyatakan nilai abnormal yang menunjukkan adanya proses inflamasi dengan manifestasi sistemik karena infeksi. Penelitian ini mendapatkan kadar *procalcitonin* ≥ 1 ng/ml sebanyak 25 anak (29,4%) dengan kultur bakteri darah positif sebanyak 33 anak (38,8%). Tidak jauh berbeda

dengan penelitian yang dilakukan oleh Stolz dkk yang mendapatkan angka kejadian *proven* sepsis sebanyak 25,2%, *possible* sepsis 10,3% dan non bakteri 64,5%.⁴² Penelitian yang dilakukan oleh Pourakbari dkk mendapatkan kadar *procalcitonin* serum lebih banyak yang meningkat pada infeksi bakteri dibandingkan infeksi non-bakteri, dengan perbedaan yang bermakna ($p = 0,014$). Pada kelompok infeksi bakteri sebanyak 29,8% kasus memiliki kadar *procalcitonin* >10 ng/ml, sedangkan pada kelompok infeksi non-bakteri sebanyak 11,2% kasus memiliki kadar *procalcitonin* ≥ 10 ng/ml.⁵³ Pada infeksi virus tidak terjadi peningkatan kadar *procalcitonin* karena tidak terdapat substansi lipopolisakarida. Rangsangan virus terhadap makrofag akan menghasilkan IFN- γ sehingga akan menghambat sintesis TNF- α . TNF- α merupakan salah satu mediator inflamasi yang merangsang pelepasan *procalcitonin*.^{42,43} Kadar *procalcitonin* merupakan suatu tanda untuk membedakan antara infeksi yang disebabkan oleh bakteri dengan non-bakteri.⁴⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Arkader dkk mendapatkan kadar *procalcitonin* 1 ng/ml menunjukkan sensitivitas 71% dan spesifisitas 92%, dengan NPP 89% dan NPN 80%.⁵² Penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh O'Connor dkk terhadap penderita dewasa yang dirawat di unit perawatan intensif. Pada *cut off point* 1,0 ng/ml, kadar *procalcitonin* secara bermakna meningkat pada penderita dengan sepsis, sepsis berat dan syok septik dibandingkan dengan penderita tanpa SIRS atau infeksi dengan sensitifitas 89%, spesifisitas 94%, NPP 94%, dan NPN 90%.⁴⁰ Becker dkk menemukan sensitivitas *procalcitonin* dalam mendiagnosis sepsis 89%, spesifisitas 94%, NPP 90% dan NPN 94%.¹¹ Penelitian oleh Galetto-Lacour dkk, kadar *procalcitonin* 0,5 ng/ml sudah memiliki sensitivitas yang tinggi (93%), spesifisitas 74%, NPP 60% dan

NPN 96%.⁵¹ Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Chirouze dkk, kadar *procalcitonin* 0,9 ng/ml memiliki sensitivitas 76,2%, spesifisitas 78,0%, NPP 34% dan NPN 95,7%.³⁴

Dari beberapa penelitian tersebut terlihat sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan kadar *procalcitonin* yang diambil untuk menetapkan sepsis. Pada penelitian ini dengan penetapan kadar *procalcitonin* untuk sepsis 1 ng/ml didapatkan sensitivitas 75,76% dan spesifisitas 100%, dengan NPP 100% dan NPN 86,67%.

Jumlah anak yang mengalami sepsis berdasarkan kadar *procalcitonin* ≥ 1 ng/ml adalah 25 anak (29,4%), lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah anak yang mengalami sepsis berdasarkan kultur bakteri darah yaitu 33 anak (38,8%). Hal ini mungkin terjadi karena kita memakai *cut off point* 1 ng/ml berdasarkan penelitian O'Connor dkk.⁴⁰ Oleh sebab itu pada penelitian ini juga dicari *cut off point* yang lebih tepat untuk menentukan sepsis dan tidak sepsis.

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar *procalcitonin* pada kultur bakteri darah positif adalah 4,31 ng/ml, lebih tinggi dibandingkan dengan kultur bakteri darah negatif dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,005$). Penelitian yang dilakukan oleh Lopez dkk menemukan bahwa rerata kadar *procalcitonin* pada infeksi bakteri adalah 15,9 ng/ml sedangkan pada infeksi virus adalah 0,26 ng/ml, dengan perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$).³⁶ Penelitian Stolz dkk mendapatkan rerata kadar *procalcitonin* pada *proven bacterial* adalah 0,66 ng/ml, *possible bacterial* 0,32 ng/ml, dan *non-bacterial* 0,08 ng/ml, dengan perbedaan yang juga bermakna ($p = 0,001$).⁴²

Penelitian ini menunjukkan kadar *procalcitonin* yang tinggi paling banyak didapatkan pada kasus yang meninggal, sedangkan pada kasus yang tidak sepsis ternyata paling banyak menunjukkan kadar *procalcitonin* yang rendah. Hal ini dapat dibuktikan dengan rerata kadar *procalcitonin* pada kasus yang meninggal adalah 4,15 ng/ml, pada syok septik adalah 2,03 ng/ml, sepsis berat adalah 1,31 ng/ml dan sepsis adalah 0,83 ng/ml. Jadi, penderita yang memiliki kadar *procalcitonin* yang meningkat ternyata memiliki luaran sepsis yang lebih berat. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian lain yang mendapatkan kadar *procalcitonin* semakin meningkat pada penderita sepsis, sepsis berat dan syok sepsis, sedangkan pada SIRS tidak terdapat peningkatan kadar *procalcitonin*. Castelli dkk mendapatkan rerata kadar *procalcitonin* pada SIRS adalah 0,38 ng/ml, pada sepsis adalah 1,58 ng/ml, pada sepsis berat adalah 5,58 ng/ml, dan pada syok septik adalah 13,1 ng/ml.⁵⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Assicot dkk mendapatkan kadar *procalcitonin* serum pada kasus dengan kematian tidak pernah <1,1 ng/ml.⁴¹ SIRS oleh sebab apapun, akan meningkatkan kadar *procalcitonin* sesuai dengan tingkat keparahannya.⁴⁸

Penelitian ini juga mendapatkan perbedaan rerata kadar *procalcitonin* yang bermakna pada kasus yang meninggal dibandingkan dengan tidak sepsis dan sepsis (masing-masing dengan nilai p adalah 0,000 dan 0,002). Penelitian yang dilakukan oleh Castelli dkk mendapatkan perbedaan rerata kadar *procalcitonin* yang bermakna pada SIRS dan bukan SIRS, pada SIRS dan sepsis, pada sepsis dan sepsis berat, serta pada sepsis berat dan syok septik ($p < 0,005$).⁵⁴

Setelah dilakukan uji statistik pada penelitian ini didapatkan nilai sensitivitas tertinggi pada kadar *procalcitonin* 0,0990 ng/ml (sensitivitas 100%) dengan nilai

spesifisitas 100%. Namun kadar tersebut tidak dapat ditetapkan sebagai *cut off point* pada penelitian ini, karena didapatkan semua nilai spesifisitas juga 100% untuk kadar *procalcitonin* yang lain (tidak ada yang *matching*). Rendahnya kadar *procalcitonin* yang didapatkan tersebut disebabkan oleh banyaknya kadar *procalcitonin* dengan hasil 0 ng/ml (60 sampel). Hal ini kemungkinan disebabkan sebelumnya tidak dilakukan peneraan alat laboratorium yang dipakai untuk penetapan jumlah leukosit sebagai salah satu kriteria untuk menegakkan SIRS saat penyaringan sampel.

Penelitian yang dilakukan oleh Chirouze dkk menemukan *cut off point* kadar *procalcitonin* 0,18 ng/ml, dengan sensitivitas 100%, tetapi spesifisitas rendah yaitu 34%, NPP 18,4% dan NPN juga tinggi yaitu 100%.³⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Lopez dkk menemukan *cut off point* kadar *procalcitonin* 0,59 ng/ml, dengan sensitivitas 91,3%, spesifisitas 93,5%, NPP 90,8% dan NPN 90,1%.³⁶ Castelli dkk mendapatkan *cut off point* kadar *procalcitonin* untuk membedakan SIRS dengan sepsis adalah 1,2 ng/ml, dengan sensitivitas 63%, spesifisitas 87%, NPP 51% dan NPN 92%.⁵⁴ Arkader dkk mendapatkan *cut off point* kadar *procalcitonin* yang lebih tinggi untuk membedakan SIRS dengan sepsis, yaitu >2 ng/ml, dengan sensitivitas 88%, spesifisitas 100%, NPP 100% dan NPN 86%.⁵²

Penelitian ini mempunyai keterbatasan, antara lain tidak dilakukan pemeriksaan serial kadar *procalcitonin*, tidak dilakukan kultur darah dari penyebab infeksi yang lain (misalnya : virus, jamur), serta pemeriksaan *procalcitonin* tidak dilakukan secara langsung, tetapi harus menunggu jumlah sampel cukup. Penelitian ini juga tidak dapat menilai korelasi antara kadar *procalcitonin* dengan derajat klinis infeksi bakteri.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Pemeriksaan kadar *procalcitonin* memiliki nilai sensitivitas dan nilai prediksi negatif yang cukup tinggi, bahkan nilai spesifisitas dan nilai prediksi positif sangat tinggi.
2. Tingginya rerata kadar *procalcitonin* pada anak yang menderita SIRS saat masuk rumah sakit sesuai dengan beratnya derajat klinis pada akhir rawatan, sehingga kadar *procalcitonin* dapat dijadikan sebagai faktor prognostik sepsis.
3. *Cut off point* kadar *procalcitonin* pada penelitian ini tidak dapat ditetapkan karena semua nilai spesifisitas 100% (tidak ada yang *matching*).

7.2. Saran

1. Perlu dilakukan pemeriksaan serial kadar *procalcitonin* pada kasus SIRS agar dapat memprediksi luaran sepsis secara dini, sehingga dapat dilakukan penatalaksanaan secara cepat, tepat dan rasional.
2. Perlu pemeriksaan kultur darah dari penyebab infeksi yang lain (misalnya : virus, jamur) untuk dapat mengetahui etiologi sepsis yang lebih tepat.
3. Perlu pemeriksaan *procalcitonin* yang bisa dilakukan secara langsung (*bed side*) dengan metode/alat yang lebih murah.
4. Perlu penelitian lebih lanjut tentang uji korelasi kadar *procalcitonin* dengan derajat klinis infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thomas NJ, Tamburro RF, Hall MW, Rajasekaran S, Venglarcik JS. Bacterial sepsis and mechanisms of microbial pathogenesis. Dalam : Nichols DG, penyunting. Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care. Edisi ke-4. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;477-88.
2. Enrione MA, Powell KR. Sepsis, septic shock, and systemic inflammatory response syndrome. Dalam : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-18. Philadelphia: WB Saunders, 2007;1094-9.
3. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
4. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:s3-5.
5. Yuniar I, Dewi R, Pudjiadi A. Epidemiology of pediatric sepsis in pediatric intensive care unit FKUI-RSCM. *Pediatrica Indonesiana* 2010;50(2):1-8.
6. Dewi R. Sepsis pada anak: Pola kuman dan uji kepekaan. *MKDI* 2011;3(61):101-6.
7. Rekam Medis. RS Dr M Djamil Padang. 2010.
8. Miller H, Lifshitz MS. Pre-Analysis. Dalam : Mc Pherson RA, Pincus MR, penyunting. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. Edisi ke-21. Philadelphia: Elsevier, 2007:21-9.
9. Millar BC, Jiru X, More JE, Earle JAP. A simple and sensitive method to extract bacterial, yeast and fungal DNA from blood culture material. *Journal of microbiological method* 2000;42:139-47.
10. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: Optimizing an every day test. *Arct dist child fetal neonatal* 2002;87:25-8.
11. Becker KL, Nyle ES, White JC, Muller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1512-25.
12. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers for the assessment of disease severity and guidance of treatment in bacterial infections. *Adv Sepsis* 2008;6(3):82-9.
13. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
14. Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: A point prevalence study. *BMC Pediatrics*. 2009;25(9).
15. Pavare J, Grope I, Eihvalde L, Gardovska D. Diagnostic markers for identifying sepsis in patients with *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS): A prospective study. *The Open Pediatric Medicine Journal*.2009;3:1-7.

16. Bone RC. A Continuing evolution in our understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndromes (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndromes (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125:80-7.
17. Goldstein B, Giroir, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;1(6).
18. Carvalho PR, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *Journal de Pediatria* 2005;81(2).
19. Proulx F, Fayon M, Farrel CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996;109:1033-7.
20. Carcillo JA. Searching for the etiology of Systemic inflammatory response syndrome: is SIRS occult endotoxemia? *Intensive Care Med* 2006;32:181-4.
21. Castellheim A, Brekke O-L, Espevik T, Harboe M, Mollnes T. Innate immune responses to danger signals in Systemic Inflammatory Response Syndrome and sepsis. *Journal of Immunology* 2009;69:479-91.
22. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol* 2010;37:439-79.
23. Carcillo JA. Pediatric septic shock and Multiple Organ Failure. *Crit Care Clin* 2003;19:413-40.
24. Wang KS, Ford HR, Upperman JS. Metabolic response to stress in the neonate who has surgery. *Neoreviews* 2006;7:e410-7.
25. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, dkk. Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006; 48(1):28-54.
26. Short MA. Linking the sepsis triad of inflammation, coagulation, and suppressed fibrinolysis to infants. *Adv Neonatal Care* 2004;5:258-73.
27. Russell JA. Management of sepsis. *NEJM* 2006;355(16):1699-713.
28. Glauser MP. Pathophysiology basis of sepsis: Considerations for future strategies of intervention. *J Crit Care Med* 2000;28:4-8.
29. Chamberlain NR. From Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) to bacterial sepsis with syok. Diakses dari www.atsu.edu/faculty/chamberlain/lactures/lacture/sepsis. tanggal 08 Februari 2012.
30. BD Bactec Ped Plus Catalog. Diakses dari www.bd.com. tanggal 08 Februari 2011.
31. Whang KT, Steinwald PM, White JC, dkk. Serum calcitonin precursor in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3296-301.
32. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolic bone disease. Dalam : Gardner DG, Shoback D, penyunting. *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. Edisi ke-8. New York: Mc Graw Hill, 2005;281-98.
33. Struck J, Strebelow M, Tietz S, dkk. Method for the selective measurement of amino-terminal variants of procalcitonin. *Clin Chemistr* 2009;55(9):1672-9.

34. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, dkk. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Inf Dis* 2002;35:156-61.
35. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nysten E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics* 2008;122:701-10.
36. Lopez AF, Cubells CL, Garcia JJG, Pou JF. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):895-903.
37. Kiriya Y, Nomura Y, Tokomitsu Y. Calcitonin gene expression induced by lipopolysaccharide in the rat pituitary. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;1380-4.
38. Ittner L, Born W, Rau B, Steinbach G, Fischer JA. Circulating procalcitonin and cleavage products in septicemia compared with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2002;147:727-31.
39. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: An observational study. *Critical Care* 2004;8(1):12-20.
40. O'Connor EO, Venkatesh B, Lipman J, Mashongonyika C, Hall J. Procalcitonin in critical illness. *Crit Care Res* 2001;3:236-43.
41. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;41:515-8.
42. Stolz D, Stulz A, Muller B, Gratwohl A, Tamm M. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-Reactive Protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest* 2007;132:504-14.
43. Harbarth S, Holeckova K, Pittet D, Froidevaux C. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and IL-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;160:396-402.
44. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1605-8.
45. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T. Comparison of PCT and CRP plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care* 1999;3(1):45-9.
46. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch. Diagnostic markers of infection. Comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
47. Bohuon C. Biochemistry of the calcitonin gene: Discovery of procalcitonin as a remarkable marker of bacterial diseases, new data and trends. 2002;2-3.
48. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bégué RJ, Piette JC. Can calcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337-40.

49. Leclerc F, Leteurtre S, Noizet O, Dorkenoo A, Sadik A, Cremer R, Fourier C. Procalcitonin as a prognostik marker in children with meningococcal septic shock. *Arch Dis Child* 2002;87:450.
50. RayBio® Human Procalcitonin ELISA Kit Protocol. RayBiotech, Inc. 2004. Diakses dari www.raybiotech.com. tanggal 16 Oktober 2011.
51. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-Reactive Protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054-60.
52. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91:117-20.
53. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, dkk. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *Braz J Infect Dis* 2010;14(3):252-5.
54. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):117-20.



Lampiran 1

SURAT IZIN PENELITIAN (INFORMED CONSENT) PROCALCITONIN SEBAGAI PARAMETER DIAGNOSTIK DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

Kepada Yth,

Orang tua dari :

Bapak dan ibu yang terhormat,

Kami dari bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RSUP dr. M. Djamil Padang mengharapkan kesediaan Bapak/Ibu agar berkenan memberikan izin anak Bapak/Ibu untuk mengikuti penelitian tentang “*Procalcitonin* sebagai Parameter Diagnostik dan Luaran Sepsis pada Anak yang Menderita *Systemic Inflammatory Response Syndrome*”.

Keikutsertaan anak Bapak/Ibu pada penelitian ini sepenuhnya bersifat sukarela. Bapak/Ibu bebas menentukan ikut atau tidak, dan hal ini tidak akan mempengaruhi perawatan yang diterima anak Bapak/Ibu. Secara umum tidak ada risiko dan efek yang ditimbulkan dari penelitian ini. Jika ada beban biaya akan ditanggung oleh peneliti. Kesediaan Bapak/ibu secara tidak langsung telah berperan dalam mendeteksi sepsis secara dini pada anak yang menderita *Systemic Inflammatory Response Syndrome*”.

Jika Bapak/Ibu memiliki pertanyaan atau merasa tidak nyaman selama penelitian, dapat menghubungi dokter peneliti, yaitu:

Nama : dr. Nelvirina

Alamat : Jl. Beringin Raya No.49 Kel. Lolong-Belanti Padang.

Hp. : 081363075775

Lampiran 2

PERSETUJUAN RESPONDEN

Saya telah membaca informasi mengenai penelitian ini. Saya mengerti tujuan dan manfaat dari penelitian yang disebutkan sebelumnya. Saya setuju untuk dilakukan segala tindakan yang disebutkan sebelumnya terhadap anak saya.

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :

Umur : tahun

Alamat :

Adalah orang tua/wali dari:

Nama :

Umur : tahun

Dengan ini memberi izin anak saya untuk mengikuti prosedur penelitian seperti yang disebut di atas.

Demikianlah surat ini saya buat untuk dapat digunakan seperlunya.

Padang,

(.....)

Lampiran 3

FORMULIR PENELITIAN
PROCALCITONIN SEBAGAI PARAMETER DIAGNOSTIK
DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

1. Data Dasar

Nama Penderita :
Nomor MR :
Umur/Tanggal Lahir :
Jenis Kelamin :
Alamat :
Keluhan Utama :
Tanggal Rawatan :
Lama Rawatan :

2. Vital Sign

Suhu (Aksila) : °C
Tekanan Darah : mmHg
Frekuensi Laju Nadi : x/menit
Frekuensi Laju Nafas : x/menit

3. Pemeriksaan Laboratorium

Hemoglobin : gr/dl
Leukosit : /mm³
Trombosit : /mm³
Procalcitonin : ng/ml
Kultur bakteri darah :

4. Derajat Klinis Penyakit *

- a. Tidak sepsis
- b. Sepsis
- c. Sepsis berat
- d. Syok septik
- e. Meninggal

5. Diagnosis

.....

NB:* Berikan tanda rumput (√) bila ditemukan



DEPARTEMEN KESEHATAN RI
BLU RS. DR. M. JAMIL PADANG
PANITIA ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127

Nomor : PE.16.2012

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Panitia etik penelitian BLU RSUP Dr. M. Djamil Padang dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran telah mengkaji dengan teliti proposal dengan judul

The committee of the medical research ethics of the Dr. M. Djamil Hospital with regards of the protection of human rights and welfare of subjects in medical research has carefully review the proposal entitle :

Procalcitonin sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita Systemic Inflammatory Response Syndrome

Nama peneliti utama : Nelvirina
Name of the principal investigator

Nama institusi : PPDS Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAND

Name of the institution

Telah menyetujui proposal tersebut diatas
Approved the above mentioned proposal

Padang, 30 Mei 2012

Ketua,
Chairman,

Prof. Dr. dr. H. Darwin Amir, SpS(K)
NIP : 194811201978071001

MASTER DATA

No	MR	Nama	Jenis Kelamin	Umur	Leukosit	SIRS	Kultur BACTEC	Ventilator	Tidak Sepsis	Sepsis	Sepsis Berat	Syok Septik	Meninggal	Prokalsitonin
1	789182	irfandi jonata	laki-laki	2 thn 9 bln	12,100 ya		steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	sembuh	0
2	789321	faiza annovela	perempuan	10 bln	9,200 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
3	789448	habib wal ikhram	laki-laki	1 thn 3 bln	16,000 ya		klebsiella spp	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	11,600,904
4	789432	chindy adha musafni	perempuan	1 thn 7 bln	22,400 ya		steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
5	789731	arch :llo figaro	laki-laki	1 thn 1 bln	21,400 ya		klebsiella spp	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	15,393,984
6	790219	rehal alman R	laki-laki	10 bln	12,100 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
7	323525	achmad dzaki diansyah	laki-laki	6 thn 10 bln	29,000 ya		steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
8	790332	Fairus	laki-laki	4 bln	13,300 ya		steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
9	790636	Ebigal	perempuan	7 bln	12,200 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
10	790765	M.Yahya	laki-laki	2 bln	6,600 ya		klebsiella spp	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	5,111,820
11	790973	airi	perempuan	7 bln	17,900 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
12	794131	fajarisman	laki-laki	11 thn 2 bln	14,200 ya		steril	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	0
13	791249	marko menri	laki-laki	5 bln	7,900 ya		steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
14	791509	anisa ulkhaira	perempuan	1 thn 3 bln	15,300 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
15	791520	zaki mahrus	laki-laki	3 th	7,500 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	ya	sembuh	771,657
16	792095	aditia	laki-laki	11 bln	24,200 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	2,999,366
17	769207	nadif habibullah	laki-laki	6 bln	3,500 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	852,218
18	792270	niko ikmaldi	laki-laki	6 thn 8 bln	13,400 ya		steril	ya	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
19	630010	nabila m	perempuan	6 thn 7 bln	16,600 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
20	793225	dinda aprilia	perempuan	3 bln	36,400 ya		steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
21	793616	ridho	laki-laki	4 thn	17,800 ya		steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
22	794322	raudhatul azmi	perempuan	10 bln	8,500 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
23	794394	peki	laki-laki	12th1bln	41,700 ya		steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
24	794422	ici ahayu	perempuan	3 bln	53,800 ya		steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
25	793874	apsah maziha	perempuan	1 thn 2 bln	11,300 ya		steril	ya	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	0
26	778750	salsabila handayani	perempuan	2 th 6 bln	14,500 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
27	503000	zulyasep azdkiya	laki-laki	11 thn 10 bln	20,000 ya		steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
28	794566	vezi	perempuan	13 thn	21,100 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	1,587,173
29	794572	kenan wibisono	laki-laki	3 bln	24,000 ya		steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
30	789520	vanesa	perempuan	3 thn 7 bln	54,200 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	9,255,030
31	794869	khaisya sifani putri	perempuan	5 thn 8 bln	4,000 ya		klebsiella pneumoniae	tidak	tidak	ya	ya	ya	sembuh	5,310,227
32	782982	M.daffa tito	laki-laki	7 thn 10 bln	20,500 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	2,497,512
33	794728	husna	perempuan	3 thn	7,700 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
34	795211	nindi nofianti	perempuan	11 thn 8 bln	14,900 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
35	322338	gilang reski al hafid	laki-laki	7 thn 10 bln	15,800 ya		staphylococcus epidermidis	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	198,322
36	795959	naswa azizah donica	perempuan	2 thn 1 bln	10,500 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
37	796424	titania safira	perempuan	11 thn	20,300 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	meninggal	7,340,984
38	796649	jasra sukma dinata	laki-laki	5 thn 7 bln	24,200 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	1,703,883
39	796787	robi nursalam	laki-laki	9 th	37,700 ya		steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
40	807311	fatiah adelia	perempuan	1 th 9 bln	6,200 ya		steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
41	797491	fuji	perempuan	5 thn 4 bln	4,900 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	536,781
42	797973	aziah	perempuan	2 bln	19,100 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	1,458,792
43	798571	jihar: feli zulira	perempuan	11 bln	15,500 ya		klebsiella spp	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	5,695,370
44	642205	teddi remansah	laki-laki	11 th 1 bln	29,400 ya		klebsiella spp	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	2,474,170
45	798262	sheri janasa	perempuan	8 bln	3,000 ya		staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	560,123
46	798714	pahr.	laki-laki	5 thn 2 bln	31,700 ya		steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0

47	798723 By.bayu elvina	laki-laki	2 bln	24,700 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	2,426,393
48	798740 alfa.azi febriansyah	laki-laki	5 thn 7 bln	13,700 ya	steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
49	798759 riana	perempuan	8 bln	23,400 ya	klebsiella spp	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	8,344,691
50	798796 sarah fitri	perempuan	12 thn 6 bln	11,500 ya	steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
51	799141 anugrah	laki-laki	1 th 9bln	16,700 ya	pseudomonas aeruginosa	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	5,613,673
52	799142 hanifa yola	perempuan	1 thn 2 bln	37,500 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	2,439,157
53	799070 khai:a tifanny ervyan	perempuan	5 bln	32,600 ya	steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
54	799258 m.zaifah	laki-laki	10 bln	49,400 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	2,771,657
55	799339 yani harman	perempuan	11 th 6 bln	4,400 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	536,781
56	799620 david hasfer	laki-laki	11 thn 11 bln	34,900 ya	steril	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	0
89	807730 khaila okta fajri	perempuan	1th1bln	11,500 ya	steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	meninggal	0
58	800047 amanda	perempuan	1 thn 6 bln	15,200 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
59	800068 ebi putra tanjung	laki-laki	1 thn 5 bln	16,100 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
60	800286 kalisha abelia	perempuan	6 bln	140,400 ya	steril	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
61	790878 salwa indriansyah	perempuan	5 thn 8 bln	51,000 ya	klebsiella spp	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	12,674,638
62	800525 felisa	perempuan	3 thn 7 bln	35,900 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	8,508,085
63	801160 rafif almur	laki-laki	2 thn 2 bln	30,000 ya	steril	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	0
64	801185 akbar septia muara	laki-laki	11 thn	10,000 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
65	801256 adib rahman	laki-laki	1 thn 10 bln	23,600 ya	pseudomonas aeruginosa	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	6,885,814
66	668432 randes	laki-laki	10 thn 1 bln	14,600 ya	pseudomonas aeruginosa	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	3,372,838
67	801986 kanaya ananta	perempuan	11 bulan	21,000 ya	steril	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	0
87	806842 arif maipal	laki-laki	10 th 1 bln	9,300 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
69	802861 zamril adha	laki-laki	2 th 2 bln	24,500 ya	steril	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	0
70	803681 farhah kamillatunnisa	perempuan	1 thn	11,500 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	748,639
71	804561 nurhakiki	perempuan	1 th 8 bln	30,600 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	1,890,619
72	803319 hayatul khaira	perempuan	7 thn 3 bln	9,600 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
73	805648 aldo	laki-laki	12 thn	19,300 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	641,820
74	805782 jihar: tri bastian	perempuan	9 bulan	12,200 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
75	805787 azi z.azaadi	laki-laki	4 th 10 bln	17,500 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
76	806160 ram>il	laki-laki	7 thn	15,000 ya	steril	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	0
77	806179 sherly claudia	perempuan	8 bulan	15,600 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	3,092,734
78	769067 riri	perempuan	13 thn 9 bln	6,200 ya	staphylococcus aureus	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal	6,839,130
79	806545 Ayumi Monda	perempuan	9 th 1 bln	11,300 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
80	807591 keysa	perempuan	1 thn 5 bln	27,500 ya	steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
81	808137 alziri	laki-laki	8 thn 6 bln	8,400 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0
82	800757 tasya herlinda	perempuan	8 thn	3,800 ya	steril	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh	0
83	808218 juandri rahman	laki-laki	5 thn 4 bln	3,900 ya	steril	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh	0
84	808682 azam	laki-laki	2 thn 6 bln	29,500 ya	steril	ya	tidak	ya	ya	ya	meninggal	0
85	782326 Wulan Utari	perempuan	10 th 4 bln	10,700 ya	steril	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh	0

Lampiran : Data SPSS

Group Statistics

PRO1	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PROKALSITONIN 1.00	25	5.4916	3.79283	.75857
2.00	60	.0808	.21913	.02829

Ket : 1 = procalsitonin \geq 1 ng/ml
 2 = procalsitonin < 1 ng/ml

PRO1 * KULTUR BACTERI Crosstabulation

Count

		KULTUR BACTERI		Total
		1	2	
PRO1	1	25	0	25
	2	8	52	60
Total		33	52	85

SENSITIVITY = 75.76
 SPECIFICITY = 100
 PPV = 100
 NPV = 86.67

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
								95% Confidence Interval of the Difference		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
PROKALSITONIN	Equal variances assumed	102.101	.000	11.099	83	.000	5.41082	.48749	4.44121	6.38042
	Equal variances not assumed			7.128	24.067	.000	5.41082	.75909	3.84435	6.97728

Hasil rerata prokalsitonin berdasarkan kultur bakteri darah

Group Statistics

KULTUR BACTERI	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
PROKALSITONIN 1.00	33	4.3072	3.91396	.68133
2.00	52	.0000	.00000	.00000

Descriptives

PROKALSITONIN

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1.00	23	.2223	1.06593	.22226	-.2387	.6832	.00	5.11
2.00	24	.8257	1.01769	.20774	.3960	1.2554	.00	3.00
3.00	12	1.3093	2.21198	.63855	-.0962	2.7147	.00	5.70
4.00	3	2.0273	2.86896	1.65639	-5.0996	9.1542	.00	5.31
5.00	23	4.1485	4.94098	1.03027	2.0118	6.2851	.00	15.39
Total	85	1.6722	3.20851	.34801	.9801	2.3643	.00	15.39

ANOVA

PROKALSITONIN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	208.545	4	52.136	6.356	.000
Within Groups	656.194	80	8.202		
Total	864.739	84			

Multiple Comparisons

PROKALSITONIN

Bonferroni

(I) DERAJAT KLINIS	(J) DERAJAT KLINIS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.00	2.00	-.60345	.83570	1.000	-3.0161	1.8092
	3.00	-1.08699	1.01988	1.000	-4.0314	1.8574
	4.00	-1.80507	1.75806	1.000	-6.8805	3.2704
	5.00	-3.92622*	.84454	.000	-6.3644	-1.4880
2.00	1.00	.60345	.83570	1.000	-1.8092	3.0161
	3.00	-.48354	1.01257	1.000	-3.4068	2.4397
	4.00	-1.20163	1.75383	1.000	-6.2649	3.8616
	5.00	-3.32277*	.83570	.002	-5.7354	-.9101
3.00	1.00	1.08699	1.01988	1.000	-1.8574	4.0314
	2.00	.48354	1.01257	1.000	-2.4397	3.4068
	4.00	-.71808	1.84870	1.000	-6.0552	4.6190
	5.00	-2.83923	1.01988	.067	-5.7836	-.1051
4.00	1.00	1.80507	1.75806	1.000	-3.2704	6.8805
	2.00	1.20163	1.75383	1.000	-3.8616	6.2649
	3.00	.71808	1.84870	1.000	-4.6190	6.0552
	5.00	-2.12114	1.75806	1.000	-7.1966	2.9543
5.00	1.00	3.92622*	.84454	.000	1.4880	6.3644
	2.00	3.32277*	.83570	.002	.9101	5.7354
	3.00	2.83923	1.01988	.067	-.1051	5.7836
	4.00	2.12114	1.75806	1.000	-2.9543	7.1966

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Kadar Procalcitonin Rata-Rata pada Awal Masuk Berdasarkan Luaran Derajat Klinis.

Luaran Derajat Klinis	n	Kadar Procalcitonin Rata-Rata (SD)	95% CI	p*
Tidak sepsis	23	0,22 (1,07)	0,24 – 0,68	0,000
Sepsis	24	0,83 (1,02)	0,40 – 1,26	
Sepsis berat	12	1,31 (2,21)	0,10 – 2,71	
Syok septik	3	2,03 (2,87)	5,10 – 9,15	
Meninggal	23	4,15 (4,94)	2,01 – 6,28	

*uji Anova

GET

```
FILE='D:\PPDS\Rina\DATA RINA.sav'.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
ROC
PROKAL BY KULTUR (1)
/PLOT = CURVE(REFERENCE)
/PRINT = SE COORDINATES
/CRITERIA = CUTOFF(INCLUDE) TESTPOS(LARGE) DISTRIBUTION(FREE) CI(95)
/MISSING = EXCLUDE .
```

ROC Curve

Notes

Output Created	21-FEB-2013 12:34:22	
Comments		
Input	Data	D:\PPDS\Rina\DATA RINA.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	85
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data for all variables in the analysis.
Syntax	<pre>ROC PROKAL BY KULTUR (1) /PLOT = CURVE(REFERENCE) /PRINT = SE COORDINATES /CRITERIA = CUTOFF(INCLUDE) TESTPOS(LARGE) DISTRIBUTION(FREE) CI(95) /MISSING = EXCLUDE .</pre>	

Resources	Elapsed Time	0:00:00.68
	Processor Time	0:00:00.27

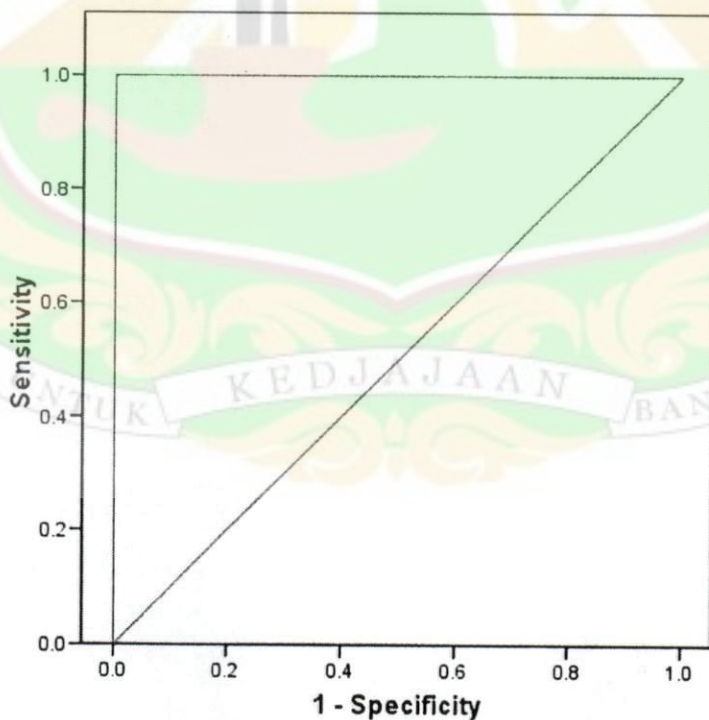
[DataSet1] D:\PPDS\Rina\DATA RINA.sav

Case Processing Summary

KULTUR BACTERI	Valid N (listwise)
Positive(a)	33
Negative	52

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state.
 a The positive actual state is 1.00.

ROC Curve



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): PROKALSITONIN

Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval		
Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound
1.000	.000	.000	1.000	1.000	1.000

a Under the nonparametric assumption

b Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): PROKALSITONIN

Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
-1.0000	1.000	1.000
.0990	1.000	.000
.3675	.970	.000
.5485	.909	.000
.6010	.879	.000
.6955	.848	.000
.7605	.818	.000
.8120	.788	.000
1.1555	.758	.000
1.5230	.727	.000
1.6455	.697	.000
1.7975	.667	.000
2.1585	.636	.000
2.4325	.606	.000
2.4565	.576	.000
2.4860	.545	.000
2.6350	.515	.000
2.8855	.485	.000
3.0460	.455	.000
3.2330	.424	.000
4.2425	.394	.000
5.2110	.364	.000
5.4620	.333	.000
5.6545	.303	.000
6.2670	.273	.000
6.8625	.242	.000
7.1135	.212	.000
7.8430	.182	.000
8.4265	.152	.000
8.8815	.121	.000
10.4280	.091	.000
12.1380	.061	.000
14.0345	.030	.000
16.3940	.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.