



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.

HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN SEBAGAI PATAMETER DIAGNOSTIK DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

TESIS



**SOFNI SARMEN
0821212053**

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

**HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN SEBAGAI PARAMETER
DIAGNOSTIK DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME**

Sofni Sarmen, Mayetti, Hafni Bachtiar

Abstrak

Latar Belakang. Sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada anak di dunia, yang diawali dengan *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) Gejala klinis sepsis sering tidak spesifik, sehingga diagnosis menjadi sulit ditegakkan dan penatalaksanaannya menjadi terlambat. *C-reactive protein* (CRP) adalah reaktan fase akut yang dapat digunakan untuk membedakan infeksi dan inflamasi, serta prediktor prognostik pasien SIRS.

Tujuan. Untuk mengetahui hs-CRP sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS.

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

Hasil. Jumlah anak perempuan dan laki-laki hampir sama, dengan usia terbanyak >1-5 tahun. Jumlah anak yang mengalami sepsis berdasarkan pemeriksaan hs-CRP lebih banyak dibandingkan berdasarkan kultur bakteri darah. Terdapat perbedaan bermakna kadar rata-rata hs-CRP berdasarkan luaran derajat klinis. *Cut off point* kadar hs-CRP pada penelitian ini adalah 15,55 ng/ml, dengan sensitivitas 90,9% dan spesivitas 53,8%.

Kesimpulan. *High sensitivity C-reactive protein* memiliki nilai sensitivitas yang tinggi, dan dapat dijadikan sebagai parameter diagnostik sepsis pada SIRS dengan *cut of f point* 15,55 ng/ml. Tingginya kadar rata-rata hs-CRP pada anak yang menderita SIRS saat masuk rumah sakit sesuai dengan beratnya derajat klinis pada saat rawatan.

Kata kunci: *High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), sepsis, anak.*

STUDY PROGRAM OF BIOMEDICINE

Thesis, June 04th 2013

Sofni Sarmen

HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN AS DIAGNOSTIC PARAMETER AND SEPTIC OUTCOME IN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME CHILDREN

Sofni Sarmen, Mayetti, Hafni Bachtiar

Abstract

Background. Septic is one cause of morbidity and mortality on children in the world with a process of *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). Clinical manifestation of septic is not specific, so the diagnosis has not confirmed yet and the management is often late. *C-reactive protein* (CRP) is an acute phase reactan which can be used to differentiate infection and inflammation, an also as a prognostic predictor for SIRS patient.

Aim. To acknowledge hs-CRP as diagnostic parameter and septic outcome in children with SIRS.

Method. This research is a cross sectional research on 85 children age 1 month year old until 15 years old who suffers SIRS hospitalized in pediatric ward Dr.M.Djamil Hospital since Juny until November 2012. Sample was taken randomly blocked. Hs-CRP examination was done using *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Data was analyzed using SPSS and also diagnostic test.

Result. The total sample of girl and boy is almost similar, and age >1-5 years old is the largest group. The total of children who suffer septic based on hs-CRP examination is a lot more than the one based on bacterial blood culture. There is significant diffenrence on the average hs-CRP value based on clinical outcome. Cut off point of hs-CRP rate in this research is 15,55 ng/ml, with 90,9% sensitivity and 53,8% specivity.

Conclusion. *High sensitivity C reactive protein* has high a sensitivity value and can be used as a diagnostic parameter of SIRS and septic with cut off point 15,55 ng/ml. The high average rate of hs-CRP on children suffers from SIRS by the time entering the hospital is suitable with clinical degree during hospitalization.

Keyword: *High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), sepsis, child*

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang saya tulis dengan judul, ***High sensitivity C-reactive protein 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, Juni 2013

Dr.Sofni Sarmen

BP. 0821212053

RIWAYAT HIDUP

Sofni Samen dilahirkan di Padang Panjang pada tanggal 09 Januari 1975 dari pasangan Ir Sarmen (Ayah) dan Hasna (Ibu) yang berasal dari Padang Panjang. Merupakan anak ke-2 dari 5 bersaudara, Ismet Sarmen SE, Silvi Sarmen SE AKT, Izhar Sarmen dan Irhan Sarmen SH. Sofni Sarmen memiliki suami yang bernama Fajrul Wadi, S Ag. M Hum.

Sofni Sarmen telah bersekolah di SD No 08 Padang Panjang, SMP Negeri 1 Padang Panjang dan SMA Negeri Padang Panjang. Pendidikan dokter umum diselesaikan tahun 2000 di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Setelah lulus sempat bekerja sebagai Dokter PTT di Puskesmas Lasi, Kecamatan Canduang, Kabupaten Agam dan sebagai Dokter PNS di Rumah Sakit Stroke Nasional (RSSN) Bukittinggi 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 kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, hidayat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul, *High sensitivity C-reactive protein* 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 1 bidang Ilmu Kesehatan Anak dan Program Pasca Sarjana Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. Mayetti, SpA(K), IBCLC dan DR. Dr. Hafni Bachtiar, MPH sebagai pembimbing, seluruh staf pengajar Ilmu Kesehatan Anak FKUA serta berbagai pihak yang telah banyak memberikan bimbingan dalam penyelesaian tesis ini.

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

Padang, Juni 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Hal
LEMBARAN PERSETUJUAN	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACK	iv
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	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>	5
2.1.1 Definisi dan kriteria	5
2.1.1.1 Definisi	5
2.1.1.2 Kriteria	5
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Etiologi	8
2.1.4 Patogenesis	8
2.2 Sepsis	14
2.2.1 Definisi dan kriteria	14
2.2.1.1 Definisi	14
2.2.1.2 Kriteria	14
2.2.2 Diagnosis	16
2.2.3 Patofisiologi	17

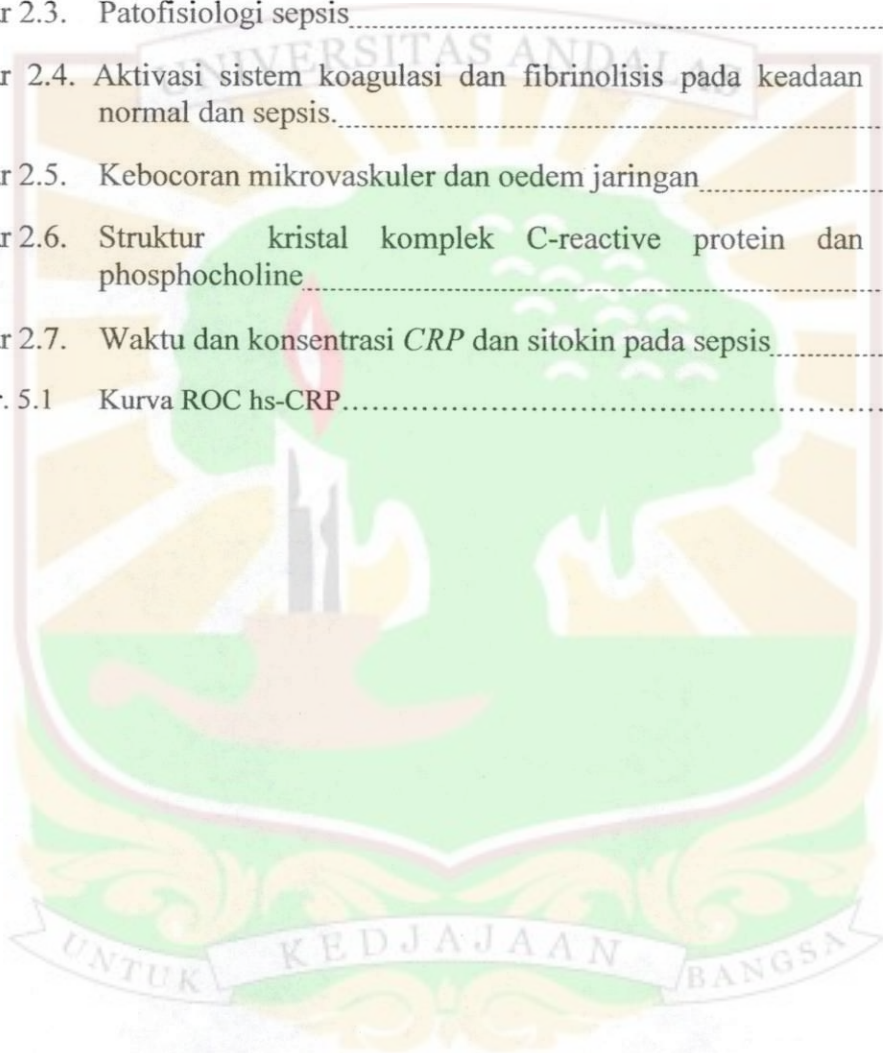
2.3 C-Reactive Protein	22
BAB III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	28
3.1 Kerangka Konsep	28
3.2 Hipotesis	29
BAB IV. METODE PENELITIAN	30
4.1 Desain penelitian	30
4.2 Tempat dan waktu penelitian	30
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	30
4.3.1 Populasi penelitian	30
4.3.2 Sampel Penelitian	30
4.3.2.1 Besar Sampel	30
4.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel	31
4.4 Variabel Penelitian	31
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	31
4.5.1 Kriteria Inklusi	31
4.5.2 Kriteria Eksklusi	31
4.6 Izin Penelitian	32
4.7 Alur Penelitian	33
4.8 Definisi Operasional	34
4.9 Prosedur Penelitian	38
4.10 Pengolahan dan Analisis Data	41
BAB V. HASIL PENELITIAN	42
BAB VI. PEMBAHASAN	48
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	53
7.1. Kesimpulan	53
7.2. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 2.1. Kriteria SIRS menurut golongan umur.....	6
Tabel 2.2. Bentuk molekul berbahaya yang merangsang inflamasi.....	8
Tabel 2.3. Protein fase akut yang dihasilkan oleh hepar selama respon fase akut.....	13
Tabel 2.4. Kriteria disfungsi organ.....	15
Tabel 2.5. Respon CRP pada penyakit.....	26
Tabel 5.1. Karakteristik responden.....	42
Tabel 5.2 Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan kelompok usia.....	43
Tabel 5.3 Distribusi frekuensi sepsis berdasarkan jenis pemeriksaan.....	43
Tabel 5.4 Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan kultur bakteri darah.....	44
Tabel 5.5 Uji diagnostik hs-CRP dibandingkan dengan baku emas kultur bakteri darah.....	44
Tabel 5.6 Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan luaran derajat klinis.....	45
Tabel 5.7 Hasil uji post Hoc Bonferroni perbandingan luaran derajat klinis SIRS berdasarkan kadar rata-rata hs-CRP.....	45
Tabel 5.8 <i>Cutoff point</i> kadar hs-CRP.....	46

DAFTAR GAMBAR

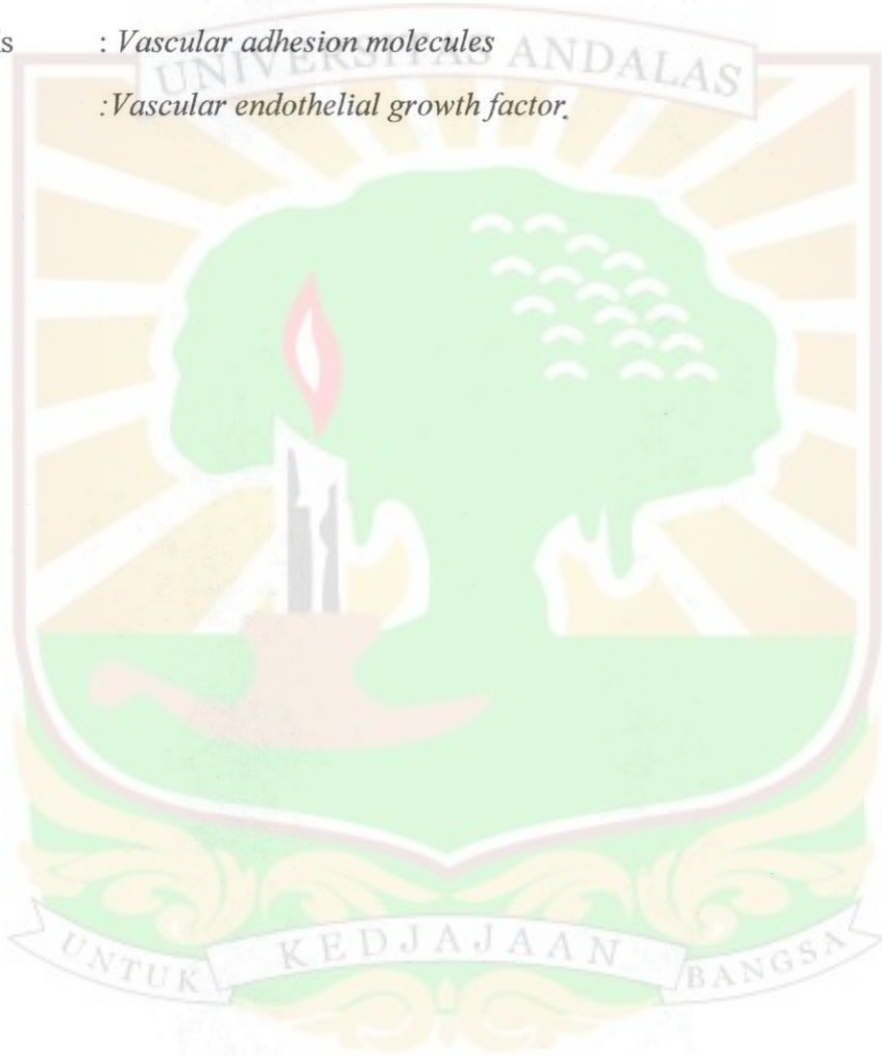
	Hal
Gambar 2.1. Skema respon inflamasi akut pada penyakit berat.....	10
Gambar 2.2. Patogenesis SIRS dan sepsis.....	11
Gambar 2.3. Patofisiologi sepsis.....	19
Gambar 2.4. Aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis pada keadaan normal dan sepsis.....	20
Gambar 2.5. Kebocoran mikrovaskuler dan oedem jaringan.....	22
Gambar 2.6. Struktur kristal kompleks C-reactive protein dan phosphocholine.....	23
Gambar 2.7. Waktu dan konsentrasi <i>CRP</i> dan sitokin pada sepsis.....	24
Gambar. 5.1 Kurva ROC hs-CRP.....	47



DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Activated Protein</i>
CD64im	: <i>Monocyte CD64 index</i>
CD64in	: <i>Neutrophil CD64 index</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DAMP	: <i>Danger-associated molecular patterns</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorben Assay</i>
Hs-CRP	: <i>High sensitivity C-Reactive Protein</i>
ICAMs	: <i>Intercelluler adhesion molecules</i>
IL	: <i>Inter leukin</i>
INOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
LBP	: <i>Lipopolysaccharide-binding protein</i>
LED	: <i>Laju endap darah</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MODS	: <i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NPN	: <i>Nilai Prediksi Negatif</i>
NPP	: <i>Nilai Prediksi Positif</i>
PAI-1	: <i>plasminogen-activator inhibitor-1</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction.</i>
PRR	: <i>Pattern-recognition receptors</i>
RNS	: <i>Reaktif nitrogen spesies</i>
ROC	: <i>Receiver Operator Curve</i>

ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
VCAMs	: <i>Vascular adhesion molecules</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor.</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis merupakan masalah kesehatan utama pada anak dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas (Pavare J et al, 2009a). Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri, virus, parasit, atau jamur, dan terjadi bila organisme patogen yang masuk ke dalam tubuh atau sirkulasi tidak dapat dieliminasi secara efektif oleh tubuh atau terjadi kegagalan mekanisme pertahanan tubuh secara umum, yang akan merangsang *Systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) (Goldstein B et al, 2005, Short, 2004). Sepsis dapat berkembang menjadi sepsis berat, syok septik, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) dan kematian (Enrione and Powel, 2007, Thomas et al, 2008). Diagnosis sepsis pada anak sering terlambat karena gejala klinisnya tidak spesifik. Hasil pemeriksaan kultur yang merupakan baku emas dalam menegakkan diagnosis sepsis membutuhkan waktu 48-72 jam. Hal ini akan menyebabkan penatalaksanaan sepsis menjadi terlambat dan menyebabkan lama rawatan di rumah sakit bertambah serta berdampak pada biaya dan risiko infeksi nosokomial (Thomas et al, 2008).

Systemic inflammatory response syndrome merupakan kaskade inflamasi yang diawali oleh respon *host* terhadap faktor infeksi dan bukan infeksi (Enrione and Powel, 2007, Thomas et al, 2008). Pelepasan sitokin-sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *Interleukin* (IL)-1 β , IL-8 dan IL-6 sebagai respon terhadap infeksi patogen dan trauma menyebabkan terjadinya SIRS dan MODS.

Interleukin-6 (IL-6) diinduksi oleh TNF- α dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang (Khassawneh M et al, 2007). Kadarnya meningkat dalam beberapa jam pertama setelah infeksi (Ventetuolo and Levy, 2008). Sitokin-sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6 dan TNF- α) kemudian mencetuskan produksi *C-reactive protein* (CRP). *C-reactive protein* adalah reaktan fase akut yang ditemukan dalam darah, diproduksi oleh hepatosit pada keadaan infeksi atau trauma jaringan. *C-reactive protein* merupakan salah satu biomarker yang pertama kali ditemukan dan digunakan untuk mendiagnosis infeksi, dan juga digunakan pada berbagai keadaan klinis untuk membedakan infeksi dan inflamasi pada penderita SIRS (Castellheim A et al, 2009, Pavare J et al, 2009b, Standage and Wong, 2011).

C-reactive protein merupakan marker diagnostik yang baik untuk infeksi bakteri dibandingkan IL-6, IL-8 atau IL-1, serta dapat pula dipakai sebagai prediktor prognostik pasien SIRS (Lacour, 2001, Standage and Wong, 2011). Sebagai marker awal adanya infeksi pada anak yang menderita SIRS, Herzum meneliti CRP memiliki sensitifitas 94,3% dan spesifisitas 87,3%, nilai prediksi positif 90,4 % dan nilai prediksi negatif 92,3 % (Herzum and Renz, 2008). Pance mendapatkan bahwa CRP lebih sensitif dibandingkan dengan hitung netrofil sebagai deteksi awal sepsis pada pasien SIRS (Pance G et al, 2011).

Pavare tahun 2008 mendapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar rata-rata CRP pada pasien anak yang menderita sepsis dengan SIRS (Pavare J et al, 2009b). Semakin tinggi kadar CRP pada sepsis, maka prognosisnya semakin buruk (Póvoa P, 2002). Pada tahun 2007 di RS Latvia, dari 92 anak yang menderita demam, terdapat 72% anak menderita SIRS dan 21% berkembang

menjadi sepsis dengan usia terbanyak 2-5 tahun (Pavare J et al, 2009a, Pavare J et al, 2009b). Risiko kematian pasien SIRS yang mengalami infeksi lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak infeksi (Carvalho et al, 2005).

High sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) adalah kadar CRP dalam kuantitas kecil yang diukur dengan metode sangat sensitif. Istilah ini digunakan untuk menghindari kerancuan penggunaan CRP yang sudah lama diketahui sebagai petanda infeksi/ inflamasi dalam bidang pediatri (Human, 2012). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hs-CRP sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS di bagian anak Rumah Sakit Dr M Djamil Padang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah hs-CRP dapat digunakan sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hs-CRP 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) hs-CRP dibandingkan dengan baku emas kultur bakteri darah pada anak yang menderita SIRS.

2. Mengetahui kadar hs-CRP pada anak yang menderita SIRS saat awal masuk rumah sakit dihubungkan dengan luaran derajat klinis saat akhir rawatan.
3. Mengetahui *cut off point* kadar hs-CRP untuk menentukan sepsis pada penderita SIRS.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat dalam bidang akademik :

Hasil penelitian ini dapat menjelaskan hs-CRP 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 *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

2.1.1 Definisi dan Kriteria

2.1.1.1 Definisi

SIRS adalah respon tubuh terhadap inflamasi sistemik yang ditandai dengan dua atau lebih kriteria, salah satu kriteria tersebut adalah terdapatnya perubahan suhu tubuh atau hitung leukosit yang abnormal (Goldstein B et al, 2005).

2.1.1.2 Kriteria

Kriteria SIRS adalah (Goldstein B et al, 2005):

1. Suhu tubuh inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$.
2. Takikardi atau bradikardi. Takikardi adalah bila frekuensi jantung $>2\text{SD}$ di atas normal menurut umur tanpa adanya rangsangan dari luar, pengobatan yang lama, rangsangan nyeri, atau terdapat peningkatan frekuensi jantung lebih dari 0,5 sampai 4 jam pada satu periode pada anak yang berusia di bawah 1 tahun. Bradikardi adalah rata-rata denyut jantung di bawah persentil 10 berdasarkan umur tanpa rangsangan vagus, obat β bloker, penyakit jantung kongenital, atau hal yang tidak dapat diterangkan terjadinya penurunan denyut jantung yang persisten lebih dari 0,5 jam.
3. Rata-rata frekuensi nafas $>2\text{ SD}$ diatas normal menurut umur atau yang mendapatkan ventilasi mekanik untuk proses akut yang tidak berhubungan

dengan penyakit penyerta neuromuskuler atau yang mendapatkan anestesi umum.

4. Hitung leukosit meningkat atau menurun sesuai dengan usia (bukan sekunder akibat kemoterapi yang merangsang terjadinya leukopeni) atau netrofil immature >10%.

Tabel 2.1. Kriteria SIRS menurut golongan umur (Goldstein B et al, 2005).

Usia	Frekuensi laju nadi (x/menit)		Frekuensi nafas (x/ menit)	Jumlah leukosit (x10 ³ /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	NA	>22	>15,5 atau <6
6-12 tahun	>130	NA	>18	>13,5 atau <4,5
13-18 tahun	>110	NA	>14	>11 atau <4,5

Suhu tubuh >38,5⁰C atau <36⁰C

NA= Not applicable

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan penelitian di Amerika Serikat, lebih dari 42.000 kasus anak dengan sepsis berat dilaporkan setiap tahunnya, dengan mortalitas 10,3%, (Pavare J et al, 2009a). Pada tahun 2007 di rumah sakit Latvia, terdapat 72% anak menderita SIRS dari 92 orang anak yang menderita demam. Delapan persen SIRS berkembang menjadi sepsis, 5% menjadi sepsis berat, dan 2% syok sepsis. Tiga puluh sembilan persen anak yang menderita SIRS berusia 2-5 tahun, 25% usia 1

bulan-1tahun, 21% usia 13-18 tahun dan 15% usia 6-12 tahun (Pavare J et al, 2009a).

Pada tahun 2000, di ICU *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA) Brazil terdapat 68% anak mengalami SIRS dari 447 orang anak yang dirawat. Sekitar 64% disebabkan oleh infeksi dan 36% noninfeksi. Derajat sepsis yang dialami anak terdiri dari 43,8% sepsis, 46,4% sepsis berat dan 9,8% syok septik. Risiko kematian pasien SIRS yang mengalami infeksi lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak infeksi (6,75% vs 2,35%). Angka kematian pasien yang mengalami SIRS adalah 12% dan 5,8% tanpa SIRS. Terdapat perbedaan yang bermakna angka kematian SIRS yang disebabkan oleh infeksi, yaitu 14,9% dan noninfeksi 6,3%. Terdapat perbedaan yang bermakna lama rawatan di ICU pasien SIRS yang mengalami infeksi dengan noninfeksi, yaitu 3 hari vs 2 hari (Carvalho et al, 2005).

Angka kejadian sepsis pada tahun 2010 di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RS.dr.Cipto Mangokusumo adalah 19,3% dengan biakan darah positif 43%. Onset sepsis muncul 23,7% pada hari pertama saat anak dirawat di PICU (Yuniar I et al, 2010). Berdasarkan data rekam medis RS.dr.M.DJamil Padang tahun 2010, angka kejadian sepsis pada anak yang dirawat di bagian Ilmu kesehatan anak adalah 121 kasus dengan rata-rata lama rawatan 8,79 hari. Angka kejadian sepsis neonatorum jauh lebih besar, yaitu 229 kasus, dengan lama rawatan 9,23 hari (Rekam, 2010).

2.1.3 Etiologi

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) dapat disebabkan oleh trauma, luka bakar, pankreatitis, dan infeksi (Castellheim A et al, 2009).

Tabel 2.2. Bentuk molekul berbahaya yang merangsang inflamasi (Castellheim A et al, 2009).

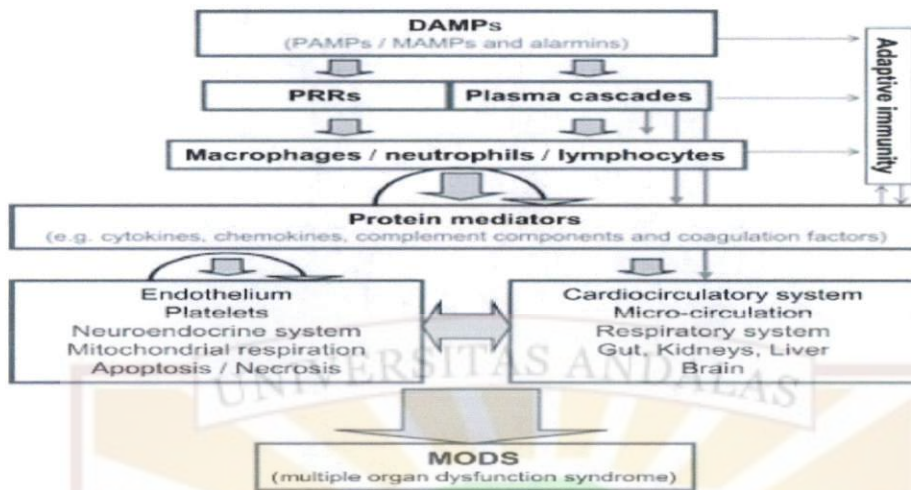
Origin	Category	Example
Exogenous	Microbial (microbes and microbial products) ¹	Gram-negative and Gram-positive bacteria LPS ² Lipopeptides Lipoteichoic acid Bacterial DNA and Single-stranded RNA
Endogenous	Non-microbial Stress molecules (alarmins)	Allergens,foreign bodies, toxic compounds Cell death products HMGB-1 HSP S100 proteins DNA and RNA Adenosine High ADP/ATP ratio Urate crystals Fibrinogen

HMGB, high mobility group box-1 protein; HSP,head-shock protein.¹Also called microbial-associated molecular patterns or pathogen-associated molecular patterns. ²Lipopolysaccharide.

2.1.4 Patogenesis

Respon inflamasi sistemik yang ditimbulkan oleh berbagai penyebab SIRS adalah sama (Amir dan Rundjan, 2005). Respon ini diawali dengan rangsangan dari agen (non infeksi dan infeksi) melalui pengenalan terhadap reseptor yang terdapat pada sel-sel imun kompeten dan endotel. Sinyal-sinyal tersebut melalui jalur khusus

mengaktifasi *nuclear transcription factor* κ B dan faktor-faktor transkripsi lainnya serta sistem regulator gen mengatur ekspresi mediator-mediator proinflamasi. Kaskade plasma diaktifasi bersamaan dengan produksi mediator-mediator proinflamasi, selanjutnya akan merangsang produksi biomarker inflamasi. Respons inflamasi akut mendasari mekanisme patofisiologi berkembangnya MODS, seperti yang diterangkan pada gambar 2.1. Mediator-mediator inflamasi secara langsung mempengaruhi fungsi organ dan menyebabkan penurunan fungsi organ oleh adanya produksi *nitrit okside* yang menyebabkan anergi mitokondria dan hipoksia sitopatik, yaitu suatu keadaan ketidakmampuan seluler untuk menggunakan oksigen. *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) merupakan molekul-molekul eksogen yang berasal dari mikroorganisme yang dapat mengaktifasi sel-sel imun. Selain PAMP, alarmin endogen dapat juga mengaktifasi sel-sel imun kompeten. Alarmin merupakan molekul yang diproduksi pada jaringan yang rusak akibat trauma, luka bakar, iskemik, perdarahan atau keadaan lain yang mengalami perubahan homeostasis. *Danger-associated molecular patterns* (DAMP) meliputi PAMP dan alarmin. Inflamasi merupakan respon utama DAMP. Aktivasi sel-sel imun merupakan syarat untuk terjadinya proses awal inflamasi, meliputi penginduksi inflamasi, sensor, mediator dan efektor. DAMP merupakan penginduksi inflamasi yang dikenal melalui *Pattern-recognition receptors* (PRR), yang akan mencetuskan produksi mediator-mediator inflamasi yang menyebabkan perubahan fungsi jaringan dan organ (Castellheim A et al, 2009, Thomas et al, 2008).

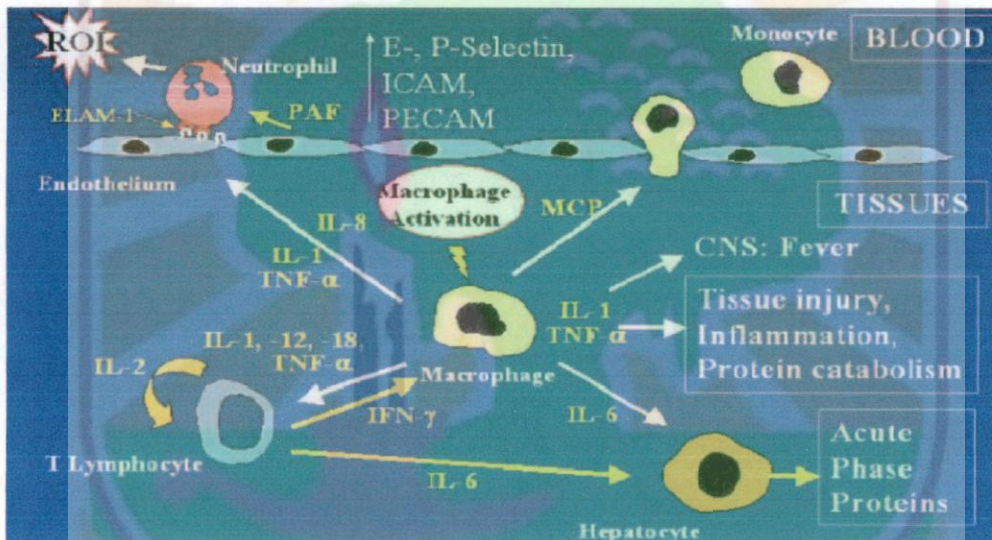


Gambar 2.1. Skema respon inflamasi akut pada penyakit berat
(Castellheim A et al, 2009).

Sistem imun alamiah dan adaptif mediator - mediator bertanggung jawab untuk mengetahui sinyal-sinyal antigen. Sistem imun alamiah berusaha untuk mengontrol adanya antigen. Respon imun alamiah mengenal DAMP dan mengaktifasi pembentukan protein-protein dalam kaskade plasma serta sel-sel imun kompeten seperti sel dendritik, monosit, makrofag, limfosit dan netrofil. Produksi awal mediator- mediator proinflamasi diatur oleh produksi mediator- mediator antiinflamasi. Mediator-mediator ini bekerja sampai terjadinya perbaikan atau kematian pada organisme. Sistem imun adaptif dimediasi oleh limfosit T dan B. Kebalikan dari respon imunitas alamiah, sistem imun adaptif dapat mengukur respons imun spesifik selama beberapa hari. Respon imun spesifik dapat diukur selama beberapa hari. Mediator-mediator inflamasi sistemik diantaranya adalah sitokin dan kemokin, growth factor, komplemen dan kaskade

koagulasi, mediator lipid, neuromediator, enzim, *Reaktif oksigen spesies* (ROS) dan *Reaktif nitrogen spesies* (RNS) (Castellheim A et al, 2009).

Produksi sitokin-sitokin proinflamasi 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 (Wang et al, 2006).



Gambar 2.2 Patogenesis SIRS dan sepsis (Wang et al, 2006).

Selama inflamasi akut, sitokin mengalami kebocoran ke dalam sirkulasi dan jumlahnya melebihi kadar reseptornya, sehingga menyebabkan inflamasi sistemik. Jumlah reseptor seringkali meningkat sebagai respons inflamasi dan kemudian sitokin dinetralisasi. Waktu paruh sitokin yang tidak berikatan dalam sirkulasi bervariasi mulai dari kurang 5 menit sampai beberapa jam. Pada sepsis,

respons imun akut dan produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang berlebihan mengalami disregulasi. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 merupakan sel target yang aktif dan merangsang produksi mediator inflamasi sitokin lainnya, kemokin, ROS, RNS, eikosanoid dan enzim proteolitik. Sel target seperti leukosit, sel endothelial, sel epitel intestinal dan paru, dan sel organ spesifik seperti hepatosit akan menghasilkan protein fase akut. Limfosit T akan menghasilkan IL-6, yang selanjutnya akan merangsang sel hepar untuk menghasilkan CRP (Castellheim A et al, 2009). Kadar total limfosit sebagai pertahanan seluler pada anak usia ≤ 11 bulan kadarnya adalah > 4000 sel/mm³, usia 12-35 bulan adalah > 3000 sel/mm³, usia 36-59 bulan adalah > 2500 sel/mm³, dan usia 5-8 tahun adalah > 2000 /sel/mm³ (Matondang dan Kurniati, 2008).

TNF- α , IL-1, interferon gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 dan faktor-faktor penghambat migrasi makrofag merupakan bagian utama dari sitokin proinflamasi. 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 . Sitokin proinflamasi akan merangsang sel hepar untuk mensintesis protein plasma (Castellheim A et al, 2009).

Tabel 2.3. Protein fase akut yang dihasilkan oleh hepar selama respon fase akut (Castellheim A et al, 2009).

Proteins	Examples
Pentraxins	CRP,SAP
Transport proteins	Haptoglobin,haemopexin, ceruloplasmin
Proteinase inhibitors	PAI
Others proteins	α 1-antitrypsin, α 2-antiplasmin,
	α 1-anticyhmotrypsin
	LPS-binding protein
	Ferritin
	Fibrinogen
	α 1-acid glycoprotein
	Orosomucoid
Complement proteins	Lipoprotein (a)
	Procalcitonin
	C3 and C4, and C4b-binding protein
Coagulation proteins	Factor VIII

CRP,C-reactive protein; SAP, serum amyloid component P; PAI, plasminogen activator inhibitor.

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 *host* untuk meningkatkan produksi komplemen tertentu dan protein koagulasi. *C-reactive protein* merupakan salah satu bagian dari protein fase akut yang penting, dan digunakan secara luas di klinik untuk mendiagnosis inflamasi. Serum amyloid P mengaktivasi komplemen melalui ikatan C1q dan merupakan suatu opsonin yang dapat memperkuat fagositosis netrofil (Castellheim A et al, 2009).

2.2 Sepsis

2.2.1 Definisi dan Kriteria

2.2.1.1 Definisi

Sepsis adalah SIRS yang disertai dengan infeksi yang telah terbukti (*proven infection*) atau tersangka (*suspected infection*) (Goldstein B et al, 2005).

2.2.1.2 Kriteria

Sepsis dapat dibagi atas sepsis, sepsis berat dan syok sepsis. Sepsis berat adalah sepsis yang disertai dengan disfungsi organ kardiovaskuler, atau gangguan respiratori akut, atau gangguan dua organ lain seperti gangguan neurologi, hematologi, urogenital, dan hepatologi, dapat dilihat pada tabel 2.4. Syok septik adalah sepsis dengan hipotensi, walaupun telah diberikan terapi resusitasi cairan (tekanan darah sistolik < 2 SD menurut umur) (Goldstein B et al, 2005).

Tabel 2.4. Kriteria disfungsi organ (Goldstein B et al, 2005).

Disfungsi kardiovaskuler

Disamping mendapatkan cairan isotonic bolus intravena ≥ 40 ml/kg dalam 1 jam

- Penurunan tekanan darah (hipotensi) di bawah persentil 5 menurut umur atau tekanan darah sistolik di bawah 2 standar deviasi, atau
- Membutuhkan obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah normal (dopamine >5 ug/kg/menit atau dobutamin, epinefrin atau norepinefrin), atau
- Terdapat 2 kriteria di bawah ini
 - Asidosis metabolik yang tidak dapat dijelaskan, dengan defisit basa >5 mEq/L
 - Peningkatan laktat arteri >2 kali normal
 - Oliguri: urine $<0,5$ ml/kg/jam
 - Refilling kapiler yang memanjang: >5 detik
 - Perbedaan suhu tubuh inti dengan perifer $>3^{\circ}\text{C}$

Respiratori

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$ pada penderita yang tidak menderita penyakit jantung sianotik atau penyakit paru sebelumnya, atau
- $\text{PaCO}_2 >65$ torr atau lebih dari 20 mmHg PaCO_2 , atau
- Terbukti membutuhkan atau $>50\%$ FiO_2 untuk mempertahankan saturasi $\geq 92\%$, atau
- Membutuhkan tindakan invasif nonelektif atau ventilator mekanik noninvasif

Neurologi

- Glasgow Coma Score ≤ 11
- Perubahan status mental yang akut dengan penurunan Glasgow Coma Score ≥ 3 point dari nilai normal

Hematologi

- Hitung trombosit $<80.000/\text{mm}^3$ atau berkurang 50% dari hitung trombosit yang tinggi selama lebih dari 3 hari (untuk pasien kronik hematologi/onkologi), atau
- International normalized Rasio >2 , atau

Renal

- Kreatinin serum ≥ 2 kali di atas normal menurut umur atau terdapat peningkatan 2 kali lipat dari kreatinin dasar

Hepar

- Bilirubin total ≥ 4 mg/dl (tidak dipakai untuk bayi baru lahir), atau
- SGPT 2 kali nilai normal menurut umur

SGPT : Serum Glutamic Pyruvat Transaminase

2.2.2 Diagnosis

Diagnosis sepsis ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium (Enrione and Powell, 2007). Untuk mengetahui adanya kuman di dalam darah, dapat dilakukan dari pemeriksaan sediaan langsung, *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan kultur (Miller and Lifshitz, 2007). Kultur merupakan baku emas untuk mendiagnosis sepsis (Enrione and Powell, 2007). Hasil biakan darah yang positif pada penderita sepsis hanya 30-50% (Chamberlain, 2012). Pemeriksaan biakan darah dapat dilakukan dengan metoda sederhana atau Bactec (Millar et al, 2000).

Metoda biakan sederhana masih merupakan metoda yang sensitif, mudah dan murah dibandingkan dengan Bactec, namun hasil biakan baru dapat dibaca $\pm$ 72 jam (Millar et al, 2000). Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil biakan positif adalah jumlah sampel darah yang dibiak, perbandingan darah dengan medium biakan, jenis biakan yang diinginkan, prosedur pengambilan sampel darah dan teknik biakan (Buttery, 2002). Beberapa faktor yang menyebabkan hasil biakan negatif pada metode biakan sederhana adalah (Millar et al, 2000):

1. Terdapatnya kuman yang tidak dapat tumbuh pada medium biakan 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 biakan darah yang diperkaya oleh *Soybean-Casein Digest broth* dengan CO₂), dan merupakan media biakan darah aerobik. Sampel diinokulasi ke dalam vial, kemudian dimasukkan ke dalam

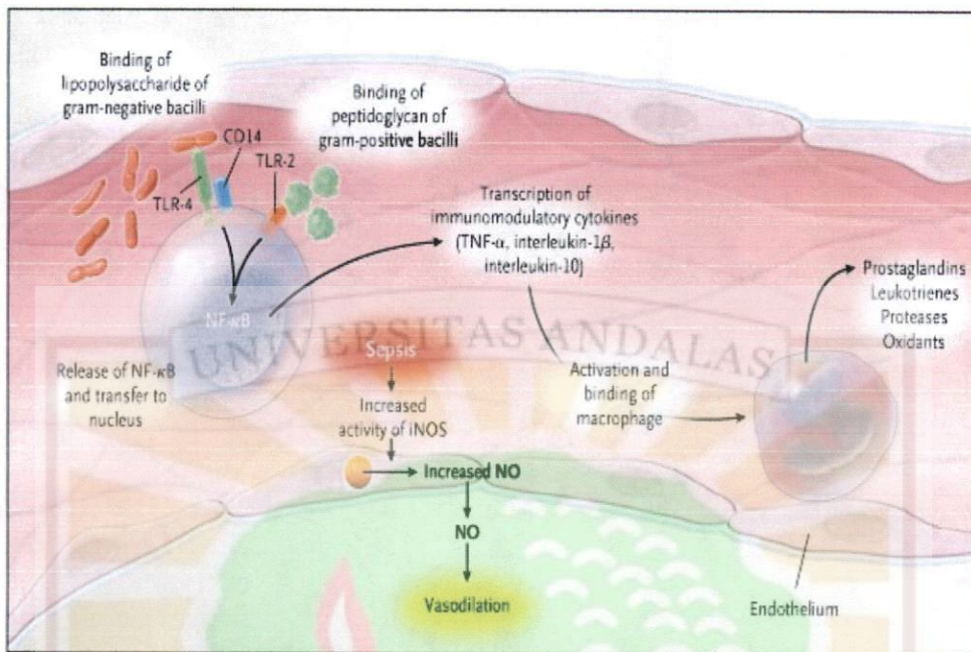
fluorescence Bactec untuk dinkubasi dan dilakukan pembacaan secara berkala. Prinsip pemeriksaan Bactec ini adalah, meningkatnya fluoresensi sensor vial karena kadar CO₂ yang tinggi yang dihasilkan oleh kuman aerob. Spesimen yang digunakan adalah darah yang diambil secara steril untuk menghindari kontaminasi. Jumlah sampel darah yang dapat dibiak adalah 0,5 sampai 5 ml. Hasil biakan yang optimal diperoleh pada jumlah sampel 1 sampai 3 ml. Bactec Peds plus memiliki sensitifitas 80%. Waktu yang dibutuhkan untuk mendeteksi kuman adalah 25 jam. Pengambilan sampel yang mengalami kontaminasi akan menghasilkan hasil biakan yang tidak akurat. Bactec Peds plus mengandung resin yang berfungsi menetralkan antimikroba dalam sampel darah, tetapi resin ini tidak adekuat menetralkan antimikroba Imipenem-Cilastatin (Bactec, 2011).

2.2.3 Patofisiologi

Sepsis merupakan interaksi yang kompleks antara mikroorganisme penyebab infeksi dengan imunitas sel host, respon inflamasi, dan respon koagulasi. Respon sel host dan karakteristik dari organisme yang menginfeksi akan mempengaruhi keluaran sepsis (Nguyen, 2006, Russell, 2006). Respon inflamasi terhadap bakteri gram negatif dimulai dengan pelepasan lipopolisakarida (LPS), suatu endotoksin dari dinding sel yang dilepaskan saat lisis. Organisme gram positif, jamur dan virus memulai respon inflamasi dengan pelepasan eksotoksin/superantigen dan komponen antigen sel (Amir dan Rundjan, 2005, Thomas et al, 2008).

Bakteri gram positif, bakteri gram negatif, virus, dan jamur mempunyai molekul yang spesifik di dalam selnya yang akan berikatan dengan reseptor yang sesuai dengan permukaan sel imun, yaitu TLRs (*Toll-like receptors*).

Peptidoglikan dari bakteri gram negatif akan berikatan dengan TLR-4, sedangkan peptidoglikan dari bakteri gram positif akan berikatan dengan TLR-2. TLR-2 dan TLR-4 tersebut akan mengaktifkan jalur transduksi sinyal intraseluler yang akan memicu aktivasi *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) dari sitoplasma ke nukleus; sehingga akan menyebabkan transduksi sitokin seperti TNF- α , interleukin-1 β (IL-1 β), dan IL-10. *Tumor necrotizing factor* (TNF)- α dan IL-1 β merupakan sitokin pro-inflamasi yang akan mengaktifkan respon imun adaptif. Sepsis juga akan meningkatkan aktivitas *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), yang akan meningkatkan sintesa *Nitric oxide* (NO) sebagai vasodilator poten. Sitokin akan merusak sel endotelial dengan cara menginduksi netrofil, monosit, makrofag, dan platelet dengan cara berikatan dengan sel endotel. Fungsi utama dari endotel adalah sebagai membran permiabel dan sebagai vasoregulator. Protease, oksidan, prostaglandin, dan leukotrien akan merusak sel endotel, memicu peningkatan permeabilitas vaskuler, vasodilatasi, dan mengganggu keseimbangan antara pro-koagulan dan anti-koagulan (gambar 2.3) (Nguyen et al, 2006, Russell, 2006, Toussaint S and Gerlach H, 2009).

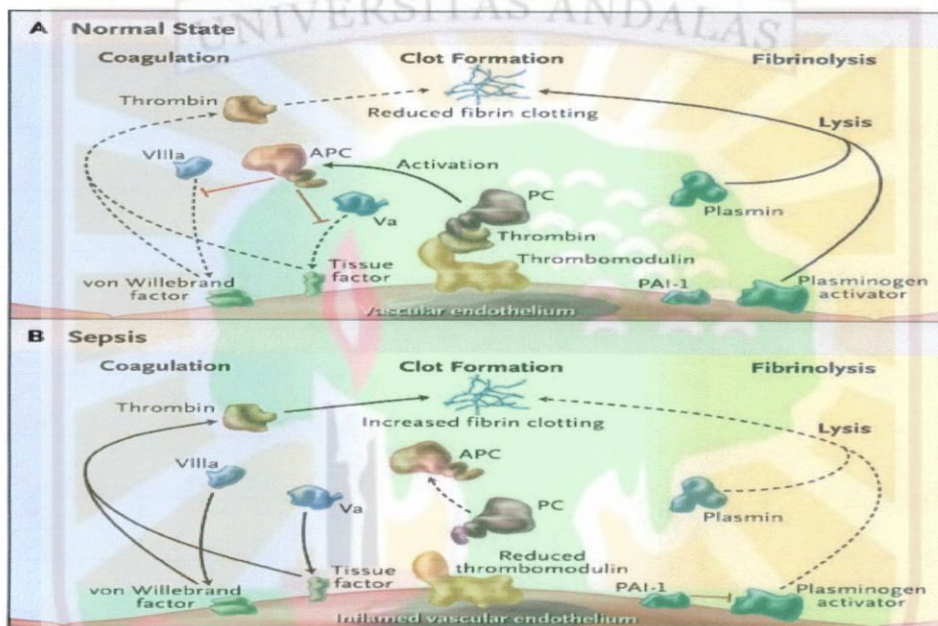


Gambar 2.3. Patofisiologi sepsis (Russell, 2006).

Dalam keadaan normal, sel endotel vaskuler akan menghasilkan trombomodulin dan aktivator plasminogen seperti yang terlihat pada gambar 2. 4. Trombomodulin akan berikatan dengan trombin. Ikatan ini akan menginduksi produksi *Activated Protein C* (APC). *Activated Protein C* 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) (Toussaint S and Gerlach H, 2009).

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. Peningkatan fibrin akan mengekspresi *tissue factor* dan faktor *Von willebrand* akan memicu pembentukan bekuan dan koagulasi intravaskuler menyeluruh (gambar 2.4) (Toussaint S and Gerlach H, 2009).

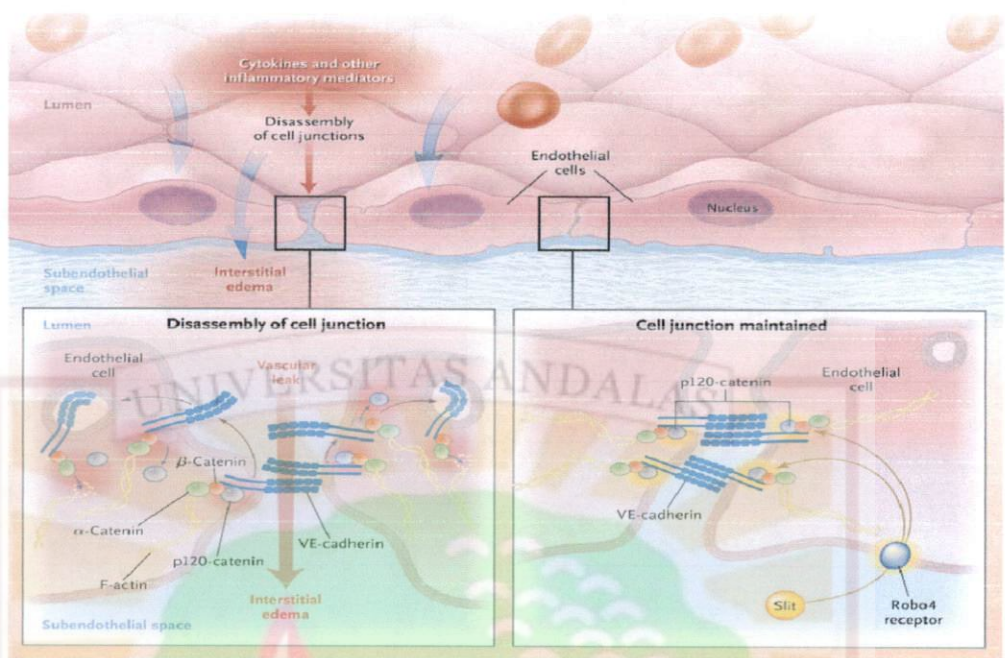


Gambar 2.4. Aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis pada keadaan normal dan sepsis (Toussaint S and Gerlach H, 2009).

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 terjadinya kerusakan jaringan dan memperberat sepsis (Chaerul, 2002, Paterson and Webster, 2002, Short, 2004).

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 menyebabkan terjadinya kebocoran mikrovaskuler dan oedem jaringan. Mediator infeksius seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) diketahui dapat memisahkan p120-catenin dengan VE-cadherin yang akan memicu internalisasi VE-cadherin. VE-cadherin merupakan komponen utama dalam perlekatan sel (*adherens junction*), yang akan mengikat kuat protein kompleks pada sel endotel dan akan mencegah migrasi leukosit dan akan 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 (gambar 2.5) (Lee and Slutsky, 2010).



Gambar 2.5. Kebocoran mikrovaskuler dan oedem jaringan

(Lee and Slutsky, 2010).

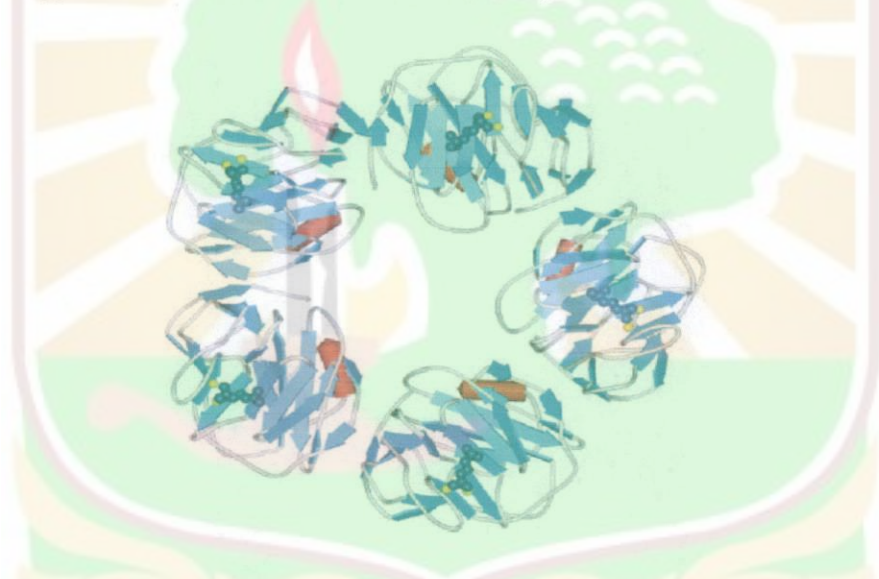
Pada keadaan sepsis terjadi pelepasan berbagai sitokin. Endotel vaskuler merupakan tempat utama terjadinya interaksi kompleks sitokin tersebut, dan hasilnya akan terjadi kerusakan mikrovaskuler, trombosis, dan hilangnya integritas endotel (kebocoran kapiler), yang akan menyebabkan terjadinya iskemia 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 (Glauser, 2000).

2.3 C-Reactive Protein

C-Reactive protein (C-RP) merupakan marker sepsis yang pertama kali ditemukan oleh Tillet dan Francis pada tahun 1930 dari serum penderita pneumonia. *C-Reactive protein* dapat mengendapkan fraksi polisakarida, sehingga disebut

dengan fraksi C dari *Streptococcus pneumoniae*. Penyebab dari reaksi ini adalah suatu protein alfa-globulin yang disebut dengan CRP. Fase akut menggambarkan keadaan akut pasien dengan infeksi yang digambarkan dengan ditemukannya CRP (Póvoa P, 2002).

C-Reactive protein adalah protein golongan pentakrin karena berbentuk siklik pentamer yang terdiri dari 5 buah subunit non-glikosilat, ikatan non kovalen dan berbentuk struktur diskoid yang sangat stabil. Masing masing monomer mempunyai berat 23020 Da dan mampu bertahan dengan proteolisis (Black et al, 2004, Pepys and Hirschfield, 2003, Póvoa P, 2002).

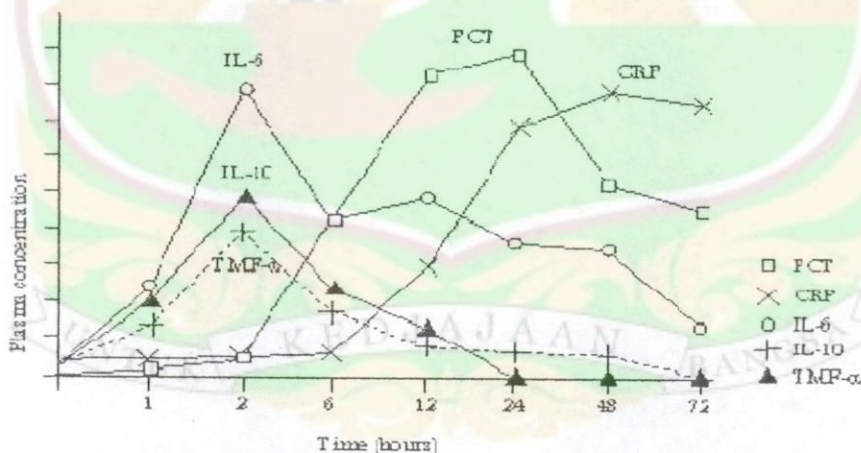


Gambar 2.6 . Struktur kristal kompleks C-reactive protein dan phosphocholine (Black et al, 2004).

C-Reactive protein berikatan dengan beberapa polisakarida dan peptido-polisakarida yang terdapat pada bakteri, jamur dan parasit yang mengandung kalsium. Komplek ini akan mengaktifkan jalur klasik komplemen, opsonisasi dan sebagai promotor fagositosis. Bersama dengan komplemen, CRP akan memusnahkan mikroorganisme. Secara invitro, CRP merangsang *cell-mediated*

citotoksik melalui aktivasi netrofil, menyebabkan agregasi platelet dan mempengaruhi aktifitas sel *Natural Killer* (NK) (Póvoa P, 2002).

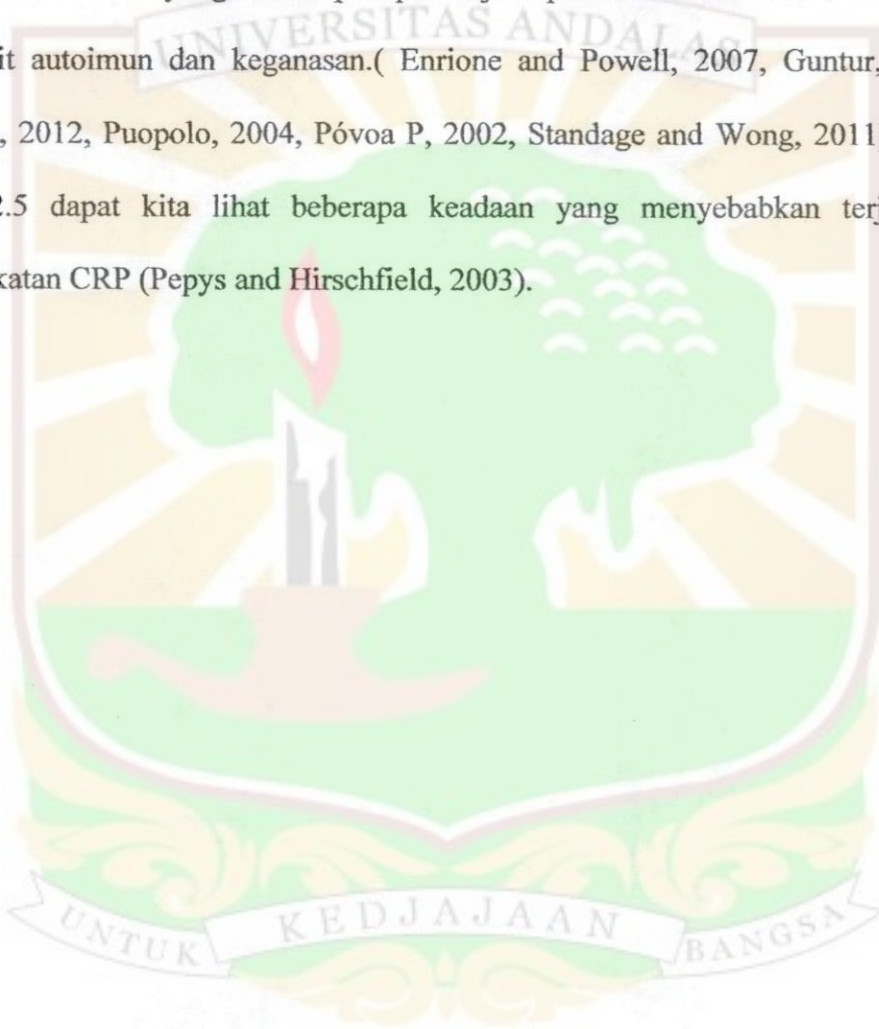
C-Reactive protein merupakan reaktan fase akut yang dihasilkan oleh hati yang dikontrol oleh IL-6 dan mempunyai waktu paruh yang panjang yaitu 18-20 jam (Black S et al, 2004, Enrione and Powell, 2007, Pepys and Hirschfield, 2003, Puopolo, 2004). Disamping IL-6, Tumor necrosis factor α (TNF α) dan IL-1 β juga merupakan mediator yang dapat merangsang sintesis CRP (Póvoa P, 2002). Kadar CRP akan meningkat dalam 6 jam di dalam serum bila terjadi proses inflamasi akut. Kadar CRP dalam plasma dapat meningkat dua kali lipat sekurang-kurangnya setiap 8 jam dan mencapai puncaknya setelah kira-kira 50 jam. Setelah pengobatan yang efektif dan rangsangan inflamasi hilang, maka kadar CRP akan turun secepatnya (Enrione and Powell, 2007, Puopolo, 2004).



PCT, Procalcitonin; CRP, *C-reactive protein*; IL-6, *Inter leukin-6*; IL-10, *Inter leukin-10*; TNF- α , *Tumor necrosis factor- α* .

Gambar 2.7. Waktu dan konsentrasi CRP dan sitokin pada sepsis (Meisner M et al, 1999).

C-RP berperan penting pada respon imun *innate* dan telah dikenal merupakan salah satu petanda inflamasi. Individu tanpa inflamasi biasanya memiliki kadar C-RP < 1 mg/L, kadar C-RP bisa meningkat sampai 100 kali lipat nilai normal pada kasus inflamasi akut seperti infeksi, trauma dan pembedahan. Peningkatan C-RP yang menetap dapat terjadi pada inflamasi kronis termasuk penyakit autoimun dan keganasan.(Enrione and Powell, 2007, Guntur, 2006, Human, 2012, Puopolo, 2004, Póvoa P, 2002, Standage and Wong, 2011). Pada tabel 2.5 dapat kita lihat beberapa keadaan yang menyebabkan terjadinya peningkatan CRP (Pepys and Hirschfield, 2003).



Tabel 2.5. Respon CRP pada penyakit (Pepys and Hirschfield, 2003).

Major CRP acute-phase response	
Infections Bacterial	Bacterial Systemic/Severe fungal, mycobacterial, viral
Allergic complications of infection	Rheumatic fever
Rheumatic fever	Erythema nodosum Rheumatoid arthritis
Inflammatory disease	Juvenile chronic arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Systemic vasculitis Polymyalgia rheumatica Reiter disease Crohn disease Familial Mediterranean fever Myocardial infarction
Necrosis	Tumor embolization Acute pancreatitis
Trauma	Surgery Burns Fractures
Malignancy	Lymphoma Carcinoma Sarcoma
Modest or absent CRP acute-phase response	Systemic lupus erythematosus Scleroderma Dermatomyositis Ulcerative colitis Leukemia Graft-versus-host disease

C-Reactive Protein merupakan indikator nonspesifik untuk inflamasi, sama halnya seperti laju endap darah (LED), namun kadar CRP tidak dipengaruhi oleh anemia, kehamilan atau hiperglobulinemia. Pada penderita dengan inflamasi

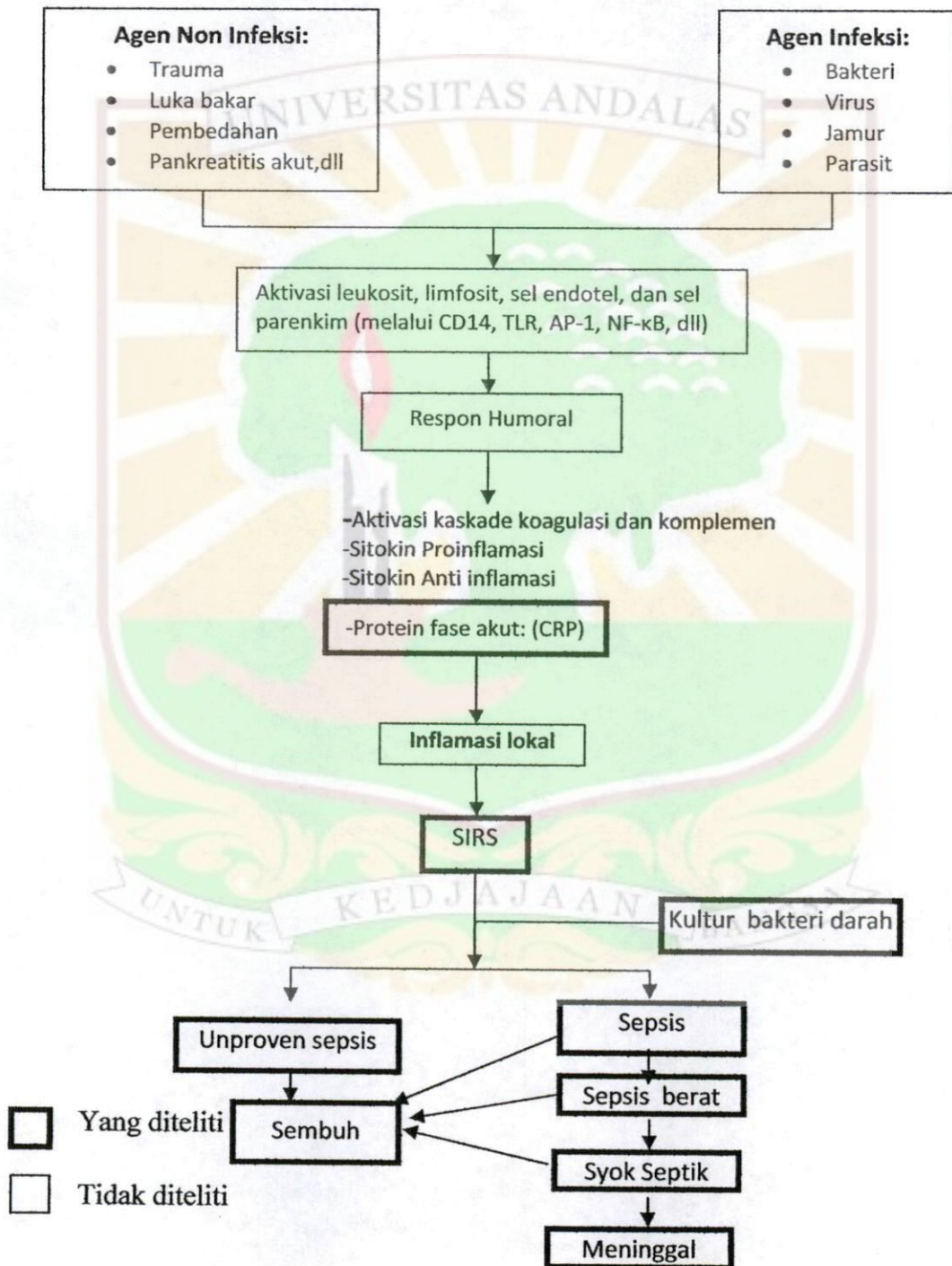
yang berkaitan dengan kelainan imunologis, kadar CRP kembali normal bila pengobatan immunosupresif berhasil. Pemeriksaan CRP lebih sensitif dibandingkan dengan LED karena pada keadaan inflamasi, kadar CRP lebih cepat meningkat yaitu dalam 6 jam dari awal terjadinya inflamasi. Sedangkan LED kadarnya meningkat setelah satu minggu dari awal terjadinya inflamasi (Guntur, 2006, Yunanto dan Ari, 2004).

Beberapa penelitian telah dilakukan menggunakan CRP sebagai parameter diagnostik SIRS dan sepsis pada anak, yaitu pada cutoff value 23 mg/L, memiliki nilai sensitifitas 70%, spesifisitas 89 %, nilai prediktif positif 53% dan nilai prediktif negatif 53% (Carcillo, 2006). Grenc mendapatkan cutoff level CRP yang optimal untuk mendiagnosis sepsis pada anak adalah 17 mg/L, dengan sensitifitas 83%, spesifisitas 75%, nilai prediktif positif 31% dan nilai prediktif negatif 97% (Grenc et al, 2009). Hatherill mendapatkan sensitifitas CRP pada sepsis adalah 97% dan spesifisitas 25% (Hatherill et al, 1999). Kadar CRP yang terbaik untuk mendiagnosis sepsis adalah pada cut-off 50 mg/l dengan sensitifitas 98,5% dan spesifisitas 75% (Póvoa P, 2002).

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsep



Agen non infeksi dan agen infeksi seperti bakteri, virus, jamur, parasit akan mengaktivasi leukosit, limfosit, sel endotel, dan sel parenkim melalui CD14, TLR, AP-1, NF- κ B. Hal ini akan merangsang respon humoral, yang selanjutnya akan mengaktivasi kaskade koagulasi dan komplemen. Maka akan terbentuk sitokin antiinflamasi dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6. Sitokin proinflamasi ini akan merangsang sel hepar untuk menghasilkan protein fase akut seperti CRP. Semua aktivasi tersebut akan menyebabkan inflamasi lokal yang selanjutnya menyebabkan SIRS. SIRS yang disebabkan oleh infeksi disebut dengan sepsis. Untuk membuktikan penyebab SIRS adalah infeksi bakteri maka dilakukan biakan bakteri. Sepsis dapat berkembang menjadi sepsis berat, syok septik, bahkan meninggal.

3.2. Hipotesis

C-reactive protein 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, dengan melakukan pengamatan klinis 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 serta Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang selama 6 bulan, yang dimulai sejak 1 Juni sampai 30 November 2012.

4.3. Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi Penelitian

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

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

4.3.2.1 Besar Sampel

Besar sampel didapat dengan menggunakan rumus (Madiyono B et al, 2010).

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

Bila : n = Besar sampel

$Z\alpha$ = Interval kepercayaan = 95% ($\alpha = 0,05$; $Z\alpha = 1,96$)

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

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

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

Maka besar sampel minimal untuk estimasi sensitivitas dan spesivisitas (n) adalah:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,72 \times 0,28}{(0,1)^2}$$

$$= 77,45 \sim 78 \text{ sampel}$$

4.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *random block*.

4.4 Variabel Penelitian

- a. Variabel bebas : SIRS, derajat klinis
- b. Variabel antara : Kultur bakteri darah
- c. Variabel tergantung : hsCRP

4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

4.5.1 Kriteria Inklusi

Orang tua menyetujui dan bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani persetujuan penelitian.

4.5.2 Kriteria Eksklusi

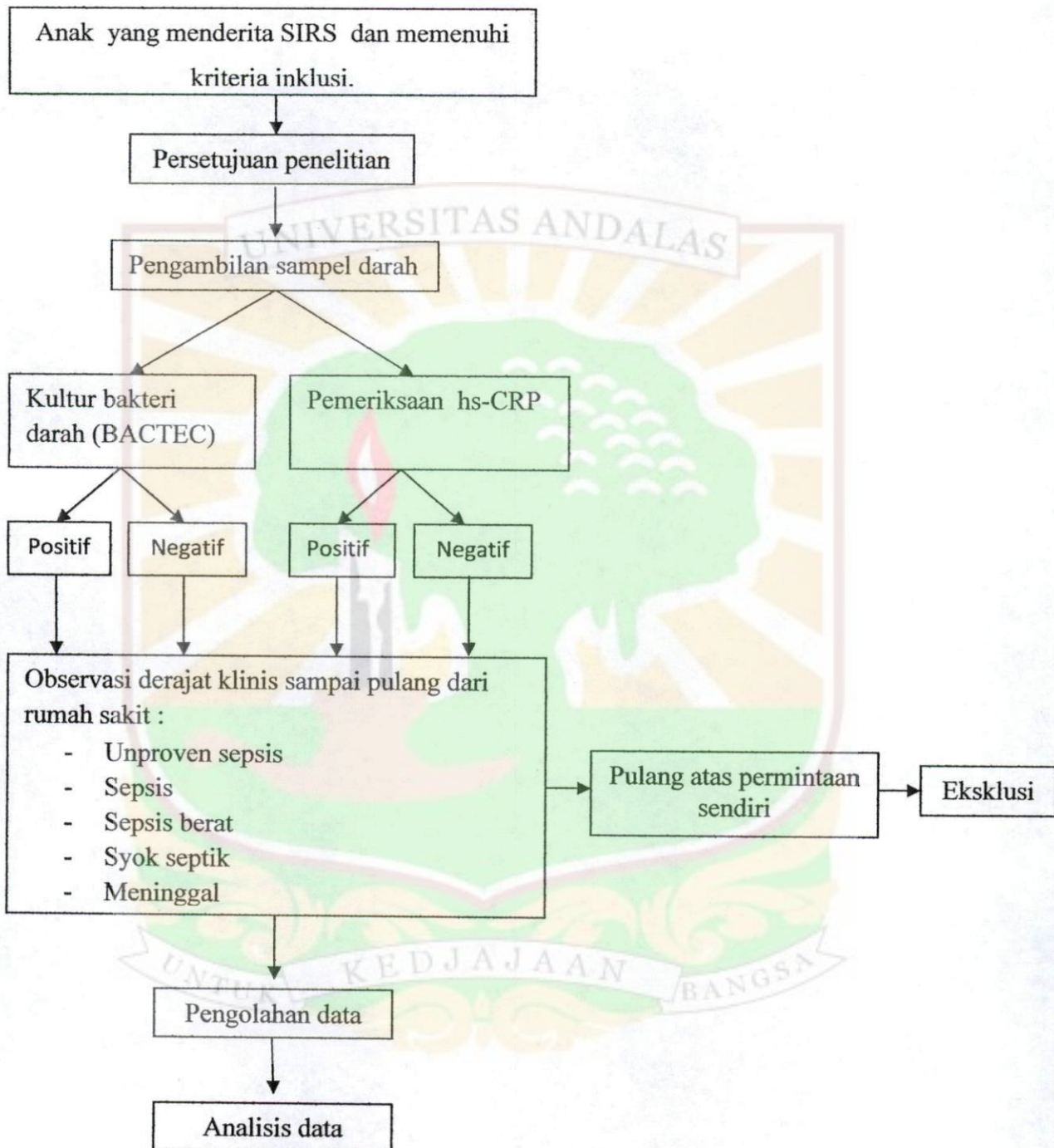
1. Telah mendapatkan antibiotik sebelumnya.
2. Penyakit keganasan (lymphoma, karsinoma, sarkoma, leukemia)
3. Vaksinasi dalam 5 hari sebelum timbulnya penyakit
4. Trauma (pembedahan, luka bakar, fraktur)
5. Nekrosis (*Tumor embolization*, pancreatitis akut)

6. Penyakit inflamasi (Juvenile chronic arthritis, Ankylosing spondylitis, Psoriatic arthritis, Systemic vasculitis, Polymyalgia rheumatic, Reiter disease, Crohn disease, Familial Mediterranean fever, Infark Myocardial)
7. Penyakit lain yang dapat mempengaruhi kadar CRP (Systemic lupus erythematosus, Scleroderma, Dermatomyositis, Ulcerative colitis, Graft-versus-host disease)
8. Responden yang dicurigai terinfeksi virus Dengue.
9. Responden yang pulang dalam rawatan atas permintaan sendiri.

4.6 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 yang ditetapkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dengan menandatangani formulir izin penelitian setelah mendapatkan penjelasan dari peneliti

4.7 Alur Penelitian



4.8 Definisi Operasional

1. Jenis kelamin

Definisi : Jenis kelamin subyek penelitian

Cara ukur : Wawancara

Alat ukur : Kuesioner

Hasil ukur : 1. laki-laki
2. perempuan

Skala ukur : Kategorik

2. Usia

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

Cara ukur : Wawancara

Alat ukur : Kuesioner

Hasil ukur :

1. 1 bulan-1 tahun
2. >1 tahun - 5 tahun
3. >5 tahun - 10 tahun
4. >10 tahun-15 tahun

Skala ukur : Ordinal

3. Kadar CRP

Definisi : Suatu reaktan fase akut yang dihasilkan oleh hati yang dikontrol oleh TNF α dan IL 6 yang berperan dalam respons imun inate.

Cara ukur : Metoda ELISA (*Enzyme Linked Immunosorben Assay*), sampel berasal dari plasma penderita SIRS.

Alat ukur : *The Quantikine human CRP immuoassay* dengan sensitivitas 0,01 ng/ml / *high sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP)

Hasil ukur : ng/ml

Skala ukur : Numerik

Kemudian kadar hs-CRP dikelompokkan berdasarkan *cut off point* yang terdapat pada kit yang digunakan, antara lain :

1. hs-CRP positif, jika kadar CRP ≥ 10 ng/ml.
2. hs-CRP negatif, jika kadar CRP < 10 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, kemudian dilakukan pengamatan pertumbuhan kuman dan uji sensitifitas dengan menggunakan medium agar.

Alat ukur : Medium BACTEC, medium agar dan *disk* uji sensitifitas.

Hasil ukur : Positif : jika ditemukan pertumbuhan kuman

Negatif : jika tidak ditemukan pertumbuhan kuman

Skala ukur : Kategorik

5. Derajat klinis

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 :

1. Unproven sepsis
2. Sepsis
3. Sepsis berat
4. Syok septik
5. 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. Unproven sepsis

Definisi : SIRS yang dicurigai adanya infeksi tetapi hasil kultur bakteri darah negatif.

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 dan hasil kultur bakteri darah negatif.

Tidak : jika memenuhi kriteria sepsis dan hasil kultur bakteri darah positif.

Skala ukur : Kategorik

8. 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 (hs-CRP ≥ 10 ng/ml).

Tidak : jika tidak memenuhi kriteria sepsis (hs-CRP < 10 ng/ml).

Skala ukur : Kategorik

9. Sepsis berat

Definisi : Sepsis ditambah dengan salah satu kondisi berikut: disfungsi organ kardiovaskuler, atau syndrome respiratory distress akut, 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

10. 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

4.9 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, 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.

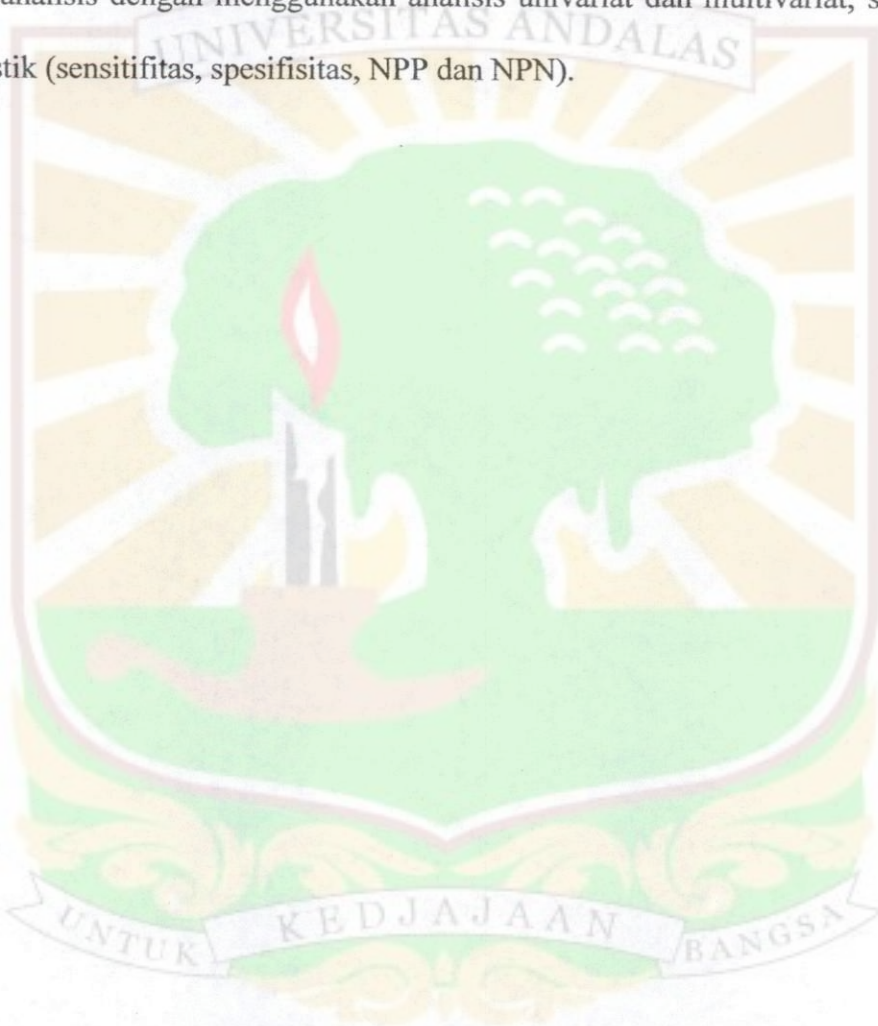
3. Dilakukan pemeriksaan klinis : data subjektif (keluhan dan riwayat penyakit) serta data objektif (suhu, frekuensi laju nafas, frekuensi laju nadi, tekanan darah, kesadaran, perfusi, dan pemeriksaan fisik lainnya secara sistemik).
4. Dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan hs-CRP dan kultur bakteri darah, dengan teknik sebagai berikut (Miller and Lifshitz, 2007):
 1. Bersihkan kulit di daerah sekitar vena yang akan diambil darahnya dengan menggunakan alkohol 70%, kemudian bersihkan dengan cairan *povidon iodine* 10% dan keringkan.
 2. 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 sebanyak 3 ml dimasukkan ke dalam *vacutainer* yang berisi EDTA untuk pemeriksaan hs-CRP.
5. Sampel untuk pemeriksaan kultur bakteri darah dikirim ke Laboratorium Mikrobiologi RS Dr. M. Djamil Padang.
6. Dilakukan pemeriksaan hs-CRP dari sampel darah EDTA dengan metoda ELISA (*Enzyme Linked Immunosorben Assay*), menggunakan kit *The Quantikine human CRP immuoassay*, dengan sensitivitas 0,01 ng/ml. Sampel pemeriksaan hs-CRP adalah plasma darah penderita SIRS. Sampel darah dipusing selama 15 menit, kemudian disimpan pada suhu -20°C, dan dilakukan pemeriksaan hs-CRP dengan prosedur sebagai berikut (Human, 2012):
 - A. Letakkan reagen dan sampel pada suhu kamar sebelum digunakan.

- B. Tambahkan 100 μ l pelarut RDIF pada setiap sumur, biarkan mengendap.
- C. Tambahkan 50 μ l standar, blanko atau sampel pada setiap sumur, kemudian tutup dan inkubasi selama 2 jam pada suhu kamar.
- D. Aspirasi masing-masing sumur dan cuci. Proses ini diulang sampai 3 kali. Pencucian dilakukan dengan menggunakan Buffer pencuci 400 μ g.
- E. Tambahkan 100 μ l CRP conjugate pada masing-masing sumur, kemudian ditutup dan diinkubasi selama 2 jam pada suhu kamar.
- F. Ulangi aspirasi dan pencucian sampai 3 kali seperti tahap 4.
- G. Tambahkan 200 μ l *substate solution* pada masing-masing sumur. Kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar, lindungi dari cahaya.
- H. Tambahkan 50 μ l *stop solution* pada setiap sumur, akan tampak perubahan warna dari biru menjadi kuning.
- I. Baca hasilnya dalam waktu 30 menit dengan menggunakan microplate 450 nm dengan satuan ng/ml.
7. Dilakukan pengelompokan berdasarkan *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* tahun 2005, antara lain : Unproven sepsis, 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.

4.10 Pengolahan 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, terhadap 85 orang anak yang menderita SIRS yang dipilih secara random blok. Responden yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 85 orang, dan tidak ada responden yang dieksklusi. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar hs-CRP dan kultur bakteri darah pada semua responden yang memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 5.1. Karakteristik responden

Karakteristik	n	%
Jenis kelamin		
- Laki-laki	41	48,2
- Perempuan	44	51,8
Usia, mean (SD) bln : 53,5 (50,7)		
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 jumlah responden anak perempuan dan laki-laki yang mengalami SIRS pada penelitian ini hampir sama. Usia >1 – 5 tahun merupakan kelompok usia yang terbanyak, diikuti oleh kelompok usia 1 bulan – 1 tahun, dengan rata-rata usia 53,5 (50,7) bulan.

Tabel 5.2 Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan kelompok usia

Kelompok usia	n	hs-CRP , mean (SD) ng/ml	P value
1-11 bulan	24	14,88 (7,785)	0,915
12- 35 bulan	21	15,49 (6,817)	
36-59 bulan	6	16,90 (6,835)	
60-96 bulan	15	15,96 (7,852)	
97-180 bulan	19	16,84 (6,753)	
Total	85	15,80 (7,148)	

Pada tabel 5.2 terlihat kadar hs-CRP rata-rata yang tertinggi ditemukan pada kelompok usia 36-59 bulan, yaitu 16,90 (6,835) ng/ml, diikuti kelompok usia 97-180 bulan, yaitu 16,84 (6,753) ng/ml. Secara statistik perbedaan ini tidak bermakna.

Tabel 5.3 Distribusi frekuensi sepsis berdasarkan jenis pemeriksaan

Jenis pemeriksaan	Sepsis		Total n (%)
	Positif n (%)	Negatif n (%)	
Kultur bakteri darah	33 (38,8)	52 (61,2)	85 (100)
hs-CRP	64 (75,3)	21(24,7)	85 (100)

Pada tabel 5.3 terlihat jumlah responden yang mengalami sepsis berdasarkan pemeriksaan hs-CRP lebih tinggi, yaitu 75,3%, sedangkan berdasarkan kultur bakteri darah adalah 38,8%.

Tabel 5.4 Kadar hsCRP rata-rata berdasarkan kultur bakteri darah

Kultur bakteri darah	n	hs-CRP , mean (SD) ng/ml	P value
Positif	33	19,74 (3,019)	0,000
Negatif	52	13,30 (7,877)	

Pada tabel 5.4 terlihat kadar hs-CRP rata-rata tinggi ditemukan pada responden dengan hasil kultur bakteri positif, yaitu 19,74 (3,019) ng/ml, sedangkan kadar hs-CRP pada responden dengan kultur bakteri negatif adalah 13,30 (7,877) ng/ml, secara statistik perbedaan ini bermakna.

Tabel 5.5 Uji diagnostik hs-CRP dibandingkan dengan baku emas kultur bakteri darah

hs-CRP	Kultur bakteri darah		Total
	Positif	Negatif	
Positif	32	32	64
Negatif	1	20	21
Total	33	52	85

Sensitivitas : 97 %
NPP : 50 %

Spesifisitas : 38,5 %
NPN : 95,2 %

Pada tabel 5.5 terlihat bahwa dari 33 responden dengan kultur bakteri darah positif dapat dideteksi dengan hs-CRP sebanyak 32 responden (sensitivitas 97 %), sedangkan kadar hs-CRP juga negatif pada 20 kultur bakteri darah yang negatif (spesifisitas 38,5 %). Kemungkinan kultur bakteri darah positif apabila kadar hs-CRP positif adalah 50 % (NPP 50 %), sedangkan kemungkinan kultur bakteri darah negatif apabila kadar hs-CRP negatif adalah 95,2 % (NPN 95,2 %).

Tabel 5.6 Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan luaran derajat klinis

Luaran derajat klinis	n	hs-CRP , mean (SD) ng/ml	P value
Unproven sepsis	23	10,28 (8,26)	0,000
Sepsis	24	16,87 (6,00)	
Sepsis berat	12	19,00 (4,59)	
Syok septik	3	18,55 (4,79)	
Meninggal	23	18,18 (5,56)	

Pada tabel 5.6 terlihat kadar hs-CRP rata-rata tertinggi ditemukan pada sepsis berat, yaitu 19,00 (4,59) ng/ml kemudian diikuti dengan syok septik, yaitu 18,55 (4,79) ng/ml. Secara statistik perbedaan ini bermakna.

Tabel 5.7 Hasil uji post Hoc Bonferroni perbandingan luaran derajat klinis SIRS berdasarkan kadar rata-rata hs-CRP

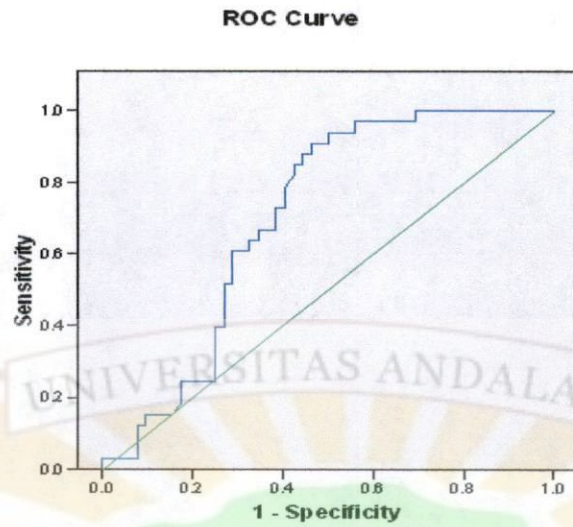
Luaran derajat klinis	Unproven sepsis	Sepsis	Sepsis berat	Syok septik	Meninggal
Unproven sepsis		0,007	0,003	0,386	0,001
Sepsis	0,007		1,000	1,000	1,000
Sepsis berat	0,003	1,000		1,000	1,000
Syok septik	0,386	1,000	1,000		1,000
Meninggal	0,001	1,000	1,000	1,000	

Pada tabel 5.7 dengan uji post Hoc Bonferroni, terdapat perbedaan yang bermakna kadar rata-rata hs-CRP responden yang mengalami unproven sepsis dengan sepsis, unproven sepsis dengan sepsis berat dan unproven sepsis dengan meninggal, tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara unproven sepsis dengan syok septik.

Tabel 5.8 *Cutoff point* kadar hs-CRP

Nilai asumsi hs-CRP ng/ml	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Kappa
6,85	100	26,9	0,222
7,87	100	28,8	0,239
8,07	100	30,8	0,257
9,15	97	34,6	0,267
11,84	97	44,2	0,357
12,13	97	44,2	0,357
14,78	93,9	50	0,388
15,55	90,9	53,8	0,401
16,83	84,8	53,8	0,350
17,39	87,9	55,8	0,395
18,79	84,8	57,7	0,389
19,65	81,8	59,6	0,383
20,97	60,6	71,2	0,314
21,06	51,5	73,1	0,249

Pada tabel 5.8, berdasarkan nilai asumsi hs-CRP, sensitifitas, spesifisitas dan uji kesetaraan dengan kappa, didapatkan *cut off point* hs-CRP untuk menentukan sepsis pada penelitian ini adalah 15,55 ng/ml, dengan sensitivitas 90,9% dan spesifisitas 53,8%.



Gambar. 5.1 Kurva ROC hs-CRP

Pada gambar 5.1 terlihat titik yang terjauh dari garis diagonal menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas hs-CRP yang paling tinggi untuk menentukan sepsis pada penelitian ini.

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan pada 85 anak yang menderita SIRS. Jumlah responden anak perempuan dan laki-laki hampir sama. Hasil ini berbeda dengan yang didapatkan oleh Galetto dan Kumar, dimana laki-laki lebih banyak dari pada perempuan (Galetto et al, 2003, Kumar and Rizvi, 2010). Penderita SIRS terbanyak pada penelitian ini adalah kelompok usia >1-5 tahun, diikuti oleh kelompok usia 1 bulan-1 tahun dengan usia rata-rata 53,5 (50,7) bulan. Arkader mendapatkan usia rata-rata penderita SIRS adalah 1,5 bulan (Arkader R et al, 2006). Kelompok usia di atas rentan terhadap berbagai infeksi karena mulai aktif bermain, sedangkan perlindungan dari ibu sudah berkurang.

Kadar hs-CRP rata-rata yang tertinggi ditemukan pada kelompok usia 36-59 bulan, yaitu 16,90 (6,835) ng/ml, diikuti kelompok usia 97-180 bulan, yaitu 16,84 (6,753) ng/ml. Secara statistik perbedaan ini tidak bermakna. Pada SIRS dan sepsis, limfosit T akan menghasilkan IL-6, yang selanjutnya akan merangsang sel hepar untuk menghasilkan CRP (Castellheim A et al, 2009). Semakin kecil usia anak, maka semakin tinggi kadar minimal limfosit T sebagai pertahanan seluler, dimana pada anak usia ≤ 11 bulan kadar limfosit T adalah > 4000 sel/mm³, usia 12-35 bulan adalah > 3000 sel/mm³, usia 36-59 bulan adalah > 2500 sel/mm³, dan usia 5-8 tahun adalah > 2000 /sel/mm³ (Matondang and Kurniati, 2008).

Jumlah anak yang mengalami sepsis pada penelitian ini berdasarkan kadar hs-CRP lebih banyak daripada berdasarkan hasil kultur bakteri darah. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Stolz tentang sepsis yang disebabkan oleh bakteri (Stolz D et al, 2007). Hasil biakan darah yang positif pada penderita sepsis hanya 30-50% (Chamberlain, 2012). Pada penelitian ini dipakai Bactec Peds plus, yang merupakan media biakan darah aerobik, dengan sensitifitas 80% (Bactec, 2011).

Penetapan kadar hs-CRP untuk sepsis 10 ng/ml pada penelitian ini didapatkan sensitivitas 97%, spesifisitas 38,5%, NPP 50% dan NPN 95,2%. Setelah dilakukan uji statistik, didapatkan *cutoff point* kadar hs-CRP untuk menentukan sepsis adalah 15,55 ng/ml dengan sensitivitas 90,9% dan spesifisitas 53,8%. Rendahnya spesifisitas hs-CRP pada penelitian ini dapat disebabkan karena kultur yang dilakukan hanya kultur bakteri darah sebagai standar baku sepsis. Hasil ini lebih tinggi sensitifitasnya namun spesifisitasnya lebih rendah, dibandingkan dengan penelitian Grenc tentang sepsis pada anak dan bayi yang mengalami sakit berat, dimana *cutoff point* CRP 17 mg/L memiliki sensitifitas 83%, spesifisitas 75 %, NPP 31% dan NPN 97%, (Grenc et al, 2009), sedangkan Galetto pada penelitian terhadap anak yang mengalami infeksi berat dengan gejala demam, mendapatkan *cutoff point* CRP 40 mg/dl, dengan sensitivitas 79%, spesifisitas 79%, NPP 61% dan NPN 90% (Galetto et al, 2003). Pulliam mendapatkan *cutoff point* CRP untuk sepsis 7 mg/dl, dengan sensitivitas 79% dan spesifisitas 91% pada 77 orang anak usia 1 sampai 36 bulan yang sebelumnya secara klinis tidak terdeteksi adanya infeksi (Pulliam et al, 2001). Sierra

mendapatkan cutoff point CRP 8 mg/dl untuk memprediksi sepsis pada dewasa yang mengalami SIRS yang dilakukan secara serial pada saat awal pasien masuk rumah sakit, 24 jam dan 48 jam rawatan, dengan sensitivitas 94,3% dan spesifisitas 87,3 % (Sierra R et al, 2004). Smith mendapatkan sensitifitas CRP dalam mendiagnosis sepsis pada anak berkisar antara 44-100% dan spesifisitas 58-98%. Meskipun nilai CRP positif hanya meningkatkan probabilitas infeksi 11% namun nilai CRP negatif menurunkan infeksi sebesar 33%. CRP digunakan sebagai monitor penyakit setelah 24 jam (Smith and Bigham, 2011).

Jika dibandingkan dengan *Lipopolysaccharide-binding protein* (LBP) pada cutoff point 18,2 mg/l dengan sensitifitas 83%, spesifisitas 75 %, NPP 31% dan NPN 97%, Procalcitonin pada cutoff point 0,28 µg/l dengan sensitifitas 83%, spesifisitas 75%, NPP 31% dan NPN 97 %, Monocyte CD64 index (CD64im) pada cutoff point 8,27 dengan sensitifitas 75%, spesifisitas 50%, NPP 17 % dan NPN 94%, Neutrophil CD64 index (CD64in) pada cutoff point 2,38 dengan sensitifitas 71%, spesifisitas 100%, NPP 100% dan NPN 96% pada anak sakit berat yang mengalami sepsis (Grenc et al, 2009), ternyata hs-CRP pada cutoff point 15,55 ng/ml pada penelitian ini memiliki sensitifitas yang tinggi dan spesifisitas yang rendah juga. Hal ini berbeda dengan penelitian sepsis yang dilakukan Becker tentang procalcitonin yang ternyata memiliki sensitifitas hampir sama dengan hasil penelitian ini (Becker et al, 2004). Sebagai marker diagnosis awal sepsis dan keparahan penyakit, TNF- α lebih spesifik pada cutoff point 27 pg/ml daripada CRP pada penelitian ini dengan sensitivitas 84.8%, spesifisitas 100%, NPP 100% dan NPN 70.7% (Kumar and Rizvi, 2010). Dari beberapa penelitian tersebut terlihat

sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan kadar CRP yang diambil untuk menetapkan sepsis.

Pelepasan sitokin-sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-8 dan IL-6 sebagai respon terhadap infeksi patogen dan trauma menyebabkan terjadinya SIRS. *Interleukin-6* diinduksi oleh TNF- α dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang, dapat diukur secara tepat dalam darah setelah menginfeksi manusia. IL-6 merupakan indikator dini respon inflamasi terhadap infeksi (Khassawneh M, 2007). Kadarnya meningkat dalam beberapa jam pertama setelah infeksi (Ventetuolo and Levy, 2008). Sitokin-sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6 dan TNF- α) kemudian mencetuskan produksi CRP. *C reactive protein* adalah reaktan fase akut yang ditemukan dalam darah, diproduksi oleh hepatosit pada keadaan infeksi atau trauma jaringan. *C reactive protein* merupakan salah satu biomarker yang digunakan untuk mendiagnosis infeksi, serta digunakan pada berbagai keadaan klinis untuk membedakan infeksi dari inflamasi, namun CRP saja kurang spesifik untuk membedakan infeksi bakteri, virus dan keadaan inflamasi non infeksi. Karena spesifisitasnya rendah, CRP sering digunakan dalam bentuk kombinasi dengan biomarker lainnya sebagai penunjang untuk menegaskan diagnosis sepsis (Standage and Wong, 2011). *Interleukin-6* bila dikombinasikan dengan CRP untuk diagnosis dini infeksi pada anak, memiliki sensitivitas 94% dan spesifisitas 94% (Carcillo, 2006, Huang, 2003).

Pada penelitian ini, kadar rata-rata hs-CRP tertinggi didapatkan pada sepsis berat. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar hs-CRP rata-rata pada kelompok unprovent sepsis, sepsis, sepsis berat dan meninggal. Fioretto mendapatkan tidak

terdapat perbedaan yang bermakna kadar CRP pada kelompok sepsis dan syok septik (Fioretto, 2010). Galetto mendapatkan median kadar CRP pada infeksi ringan adalah 16 mg/l sedangkan pada infeksi berat adalah 100 mg/l (Galetto et al, 2003). Pullian mendapatkan konsentrasi CRP pada pasien yang mengalami infeksi bakteri serius adalah 9,7 mg/l dan yang tidak mengalami infeksi bakteri serius adalah 1mg/l dengan perbedaan yang bermakna (Pulliam, 2001). *C reactive protein* berperan penting pada respon imun *innate* dan telah dikenal merupakan salah satu petanda inflamasi. Individu tanpa inflamasi biasanya memiliki kadar CRP < 1 mg/L, kadar CRP bisa meningkat sampai 100 kali lipat nilai normal pada kasus inflamasi akut seperti infeksi, trauma dan pembedahan. Peningkatan CRP yang menetap dapat terjadi pada inflamasi kronis termasuk penyakit autoimun dan keganasan (Enrione and Powell, 2007, Guntur, 2006, Human, 2012, Póvoa P, 2002, Puopolo, 2004, Standage and Wong, 2011).

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Pemeriksaan kadar hs-CRP memiliki nilai sensitivitas yang cukup tinggi, namun spesifisitasnya rendah.
2. Tingginya kadar rata-rata hs-CRP pada anak yang menderita SIRS saat masuk rumah sakit sesuai dengan beratnya derajat klinis pada saat rawatan, tetapi tidak dapat menggambarkan tingkat keparahannya pada akhir rawatan.
3. *High sensitivity C-reactive protein* dapat dijadikan sebagai parameter diagnostik sepsis pada penderita SIRS dengan *cut off point* 15,55 ng/ml.

7.2. Saran

1. Perlu dilakukan pemeriksaan kombinasi hs-CRP dengan marker sepsis lain pada pasien SIRS untuk meningkatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas hs-CRP sebagai diagnostik awal sepsis.
2. Dianjurkan menggunakan hs-CRP sebagai parameter diagnostik sepsis pada penderita SIRS.

DAFTAR PUSTAKA

- Amir, I., dan Rundjan, L., 2005, Patofisiologi sepsis neonatorum: *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*. Dalam: Update in Neonatal Infection. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, 17-30.
- Arkader, R., Troster, E.J., Lopes, M.R., Junior, R.R., Carcillo, J.A., Leone, C., et al, 2006, Procalcitonin does discriminate between sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Arch Dis Child*, 91, 117-20.
- Bactec Ped Plus Catalog, 2011. *Diakses dari www.bactec.com*. Tanggal 08 Februari 2011.
- Becker, K.L., Nyle, E.S., White, J.C., Muller, B, Snider, R.H., 2004, 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*, 89, 1512-25.
- Black, S., Kushner, I., Samols, D., 2004, C-reactive Protein. *The Journal Of Biological Chemistry*, 47, 48487-90.
- Buttery, J.P., 2002, Blood cultures in newborns and children: optimizing an every day test. *Arct dist child fetal neonatal ed*, 87, 25-8.
- Carcillo, J.A., 2006, Planquois JM, Goldstein B. Early markers of infection and sepsis in newborns and children. *Adv Sepsis*, (5), 118-25.
- Castellheim, A., Brekke, O.L., Espevik, T., Harboe, M., Mollnes, T., 2009, Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Journal of Immunology*, 69, 479-91.
- Carvalho, P.R., Feldens, L., Seitz, E.E., Rocha, T.S., Soledade, M.A., Trotta, E.A., 2005, Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *J Pediatr*, 81.
- Chaerul, F.A., 2002, Sepsis dan syok sepsis. Dalam: Soedarmo, S.P., Garna, H., Hadinegoro, R.S., Safari, H.I., eds. *Buku ajar infeksi dan penyakit tropis*, ed 1. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 391-8.
- Chamberlain, N.R., 2012, From Systemic Inflammatory Respose Syndrome (SIRS) to bacterial sepsis with syok. *Diakses dari www.sepsis.com*. Tanggal 08 Februari 2012.
- Enrione, M.A., and Powell, K.R., 2007, Sepsis, septic shock, and systemic inflammatory response syndrome. In: Kliegman, R.M., Behrman, R.E., Jenson, H.B., Stanton, B.F., editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18 th ed. Philadelphia:Saunders, 1094-9.

- Fioretto, J.R., Martin, J.G., Kurokawa, C.S., Carpi, M.F., Bonatto, R.C., Moraes, M.A., et al, 2010, Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. *Inflamm. Res*, 59, 581-6.
- Galetto, L.A., Zamora, S.A., Gervaix, A., 2003, Bedside procalcitonin and C-Reactive Protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*, 112, 1054-60.
- Goldstein, B., Giroir, Randolph, A., 2005, The Members of the International consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 1.
- Grenc, M.G., Ihan, A., Arnol, M.P., Kopitar, A.N., Stopar, T.G., Derganc, M, 2009, Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*, 35, 1950-58.
- Glauser, M.P., 2000, Pathophysiology basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *J Crit Care Med*, 28, 4-8.
- Guntur, A.G., Sepsis. Dalam: Sudoyo, A., Setiohadi B., eds, 2006, Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta. FKUI, (4), 1558-60.
- Hatherill, M., Tibby, S.M., Sykes, K., Turner, C. , Murdoch, 1999, Diagnostic markers of infection. Comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*, (8), 417-21.
- Herzum, I., and Renz, H., 2008, Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Current Medicinal Chemistry*, (15), 581-87.
- Huang, S.Y., Tang, R.B., Chen, S.J., 2003, Serum interleukin-6 level as diagnostic test in children with sepsis. *J Chin Med Assoc*, 66, 523-9.
- Human high sensitivity C-Reactive protein (hs-CRP) ELISA Kit, 2012, Diakses dari <http://www.HsCRP>. Tanggal 4 Februari 2012.
- Khassawneh, M., Hayajneh, W.A., Kofahi, H., Khader, Y., Amarin Z., Daoud, A., 2007, Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin. *Scandinavian Journal of Immunology*, 65, 171-5.
- Kumar, S., and Rizvi, M., 2010, Serum tumor necrosis factor α and C-reactive protein in pediatric patients with sepsis and its correlation with microbiologic findings. *Indian Journal of pathology and Microbiology*, 53, 500-3.
- Lacour, A.G., Gervaix, A., Zamora, S.A., Procalcitonin, 2001, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*. 160:95-100.

- Lee, W.L., Slutsky, A.S., 2010, Sepsis and endothelial permeability. *NEJM*, 363, 689-91.
- Madiyono, B., Moeslichan, S., Sastroasmoro, S., Budiman, I., Purwanto, S.H., 2010, Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro, S., Ismael, S., editors. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi 3. Jakarta. Sagung seto, 312.
- Matondang, C.S., dan Kurniati, N., 2008, Infeksi HIV pada bayi dan anak. Dalam: Akib, A.A., Munasir, Z., Kurniati, N., editors. *Buku ajar alergi-imunologi anak*. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta, 2:401.
- Meisner, M., Tschaikowsky, K., Palmaers, T., 1999, Comparison of PCT and CRP plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care*, (3), 45-9.
- Millar, B.C., Jiru, X., More, J.E., Earle, J.A.P., 2000, A simple and sensitive method to ekstrak bacterial, yeast and fungal DNA from blood culture material. *Journal of microbiological method*, 42, 139-47.
- Miller, H., and Lifshitz, M.S., 2007, Pre-Analysis. In: Mc Pherson RA, Pincus MR eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21 st ed. Elsevier.Philadelphia, 21-9.
- Nguyen, H.B., Rivers, E.P., Abrahamian, F.M., Moran, G.J., Abraham, E., Trzeciak, S., et al, 2006, Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann emerg med*, 48, 28-54.
- Pance, G., Engelman, E., Hoque, F., Alam, M., Rucinski, J., Bernstein, L.H., 2011, C-Reactive Protein for the enhanced evaluation of the *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). *The Open Clinical Chemistry Journal*, (4), 1874-2416.
- Paterson, R.L., and Webster, N.R., 2002, Sepsis and inflammatory response syndrome. *J R Coll Surg Edinb*, 45, 178-82.
- Pavare, J., Grope, I., Gardovska, D., 2009a, Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study *BMC Pediatrics*, 25.
- Pavare, J., Grope, I., Eihvalde, L., Gardovska, D., 2009b, Diagnostic markers for identifying sepsis in patients with *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS): A Prospective Study. *The Open Pediatric Medicine Journal*, (3), 1-7.
- Pepys, M.B., Hirschfield, G.M., 2003, C-reactive protein: a critical update. *J.Clin.Invest*, 111, 1805-12.
- Puopolo, K.M., 2004, Bacterial and fungal infections. In : Cloherty JP, Stark AR, eds. *Manual of neonatal care*; 5 th ed . Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 287-312.

- Póvoa, P., 2002, C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*, 28, 235–43.
- Pulliam, P.N., Attia, M.W., Cronan, K.M., 2001, Undetectable serious bacterial infection C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*, 108, 1275.
- Rekam Medis, 2010, Kejadian sepsis pada anak yang dirawat di bagian anak RS Dr M Djamil Padang. *Rekam Medis. RS Dr M Djamil Padang*.
- Russell, J.A., 2006, Management of sepsis. *NEJM*, 355, 1699-713.
- Short, M.A., 2004, Linking the sepsis triad of inflammation, coagulation, and suppressed fibrinolysis to infants. *Adv Neonatal Care*, 5, 258-73.
- Sierra, R., Rello, J., Bailen, M.A., Benitez, E., Gordillo, A., Leon, C., et al, 2004, C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*, 30, 2038–2045
- Smith, K., and Bigham, M.T., 2011, Biomarkers in pediatric sepsis. *The open inflammation journal*, (4), 24-30.
- Standage, S.W., and Wong, H.R., 2011, Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*, (9), 71–9.
- Stolz, D., Stulz, A., Muller, B., Gratwohl, A., Tamm, M., 2007, BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-Reactive Protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest*, 132, 504-14.
- Thomas, N.J., Tamburro, R.F., Hall, M.W., Rajasekaran, S., Venglarcik, J.S., 2008, Bacterial sepsis and mechanisms of microbial pathogenesis. In : Nichols, D.G., ed. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*. 4 th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 477-88.
- Toussaint, S., and Gerlach, H., 2009, Activates protein C for sepsis. *NEJM*, 361, 2646-52.
- Ventetuolo, C.E., and Levy, M.M., 2008, Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin chest med*. Elsevier Inc, 591-603.
- Wang, K.S., Ford, H.R., Upperman, J.S., 2006, Metabolic response to stress in the neonate who has surgery. *Neoreviews*, (7), e410-7.
- Yunanto dan Ari, 2004, Sepsis. Dalam: *Pedoman Diagnosis dan Terapi*. Banjarmasin :Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Ulin-FK UNLAM.
- Yuniar, I., Dewi, R., Pudjiadi, A., 2010, Epidemiology of pediatric sepsis in pediatric Intensive Care Unit FKUI-RSCM. *Pediatrica Indonesiana*, 50, 1-8.

Lampiran 1

PENJELASAN SEBELUM PERSETUJUAN

HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN SEBAGAI PARAMETER DIAGNOSTIK DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA *SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME*

Sebelum Ibu/Bapak menyetujui untuk mengikut sertakan anaknya dalam penelitian ini, mohon untuk membaca dengan seksama dan memahami semua informasi yang ada didalam lembaran berikut. Bila ada sesuatu yang tidak dipahami atau bila Ibu/Bapak memerlukan informasi tambahan baik sebelum dan sesudah penelitian berlangsung, dapat segera meminta penjelasan lebih lanjut pada dokter peneliti.

Latar belakang penelitian

Sepsis merupakan masalah kesehatan utama pada anak yang dapat menyebabkan kesakitan dan kematian. Sepsis diawali dari *Systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang disebabkan oleh bakteri, virus, parasit, atau jamur. Sepsis dapat berkembang menjadi sepsis berat, syok septik dan kematian. Diagnosis sepsis pada anak sering terlambat karena gejala klinisnya tidak khas. Hasil pemeriksaan kultur yang merupakan baku emas dalam menegakkan diagnosis sepsis membutuhkan waktu 48-72 jam. Hal ini akan menyebabkan penatalaksanaan sepsis menjadi terlambat dan menyebabkan lama rawatan di rumah sakit bertambah serta berdampak pada biaya dan risiko infeksi nosokomial.

Apa itu C- Reactive protein ?

C- Reactive protein (CRP) merupakan salah satu protein fase akut yang terbentuk 6 jam setelah terjadinya inflamasi dan telah digunakan secara luas di klinik untuk mendiagnosis inflamasi dan infeksi pada penderita SIRS

Manfaat penelitian

Dengan penelitian ini diharapkan diketahui kadar CRP pada anak yang menderita SIRS. Selain itu melalui penelitian ini juga dapat diketahui seorang anak yang menderita SIRS telah berlanjut menjadi sepsis. Anak yang diikutkan dalam penelitian dibebaskan dari biaya.

Apa yang akan anak Ibu/Bapak alami bila mengikuti penelitian ini?

Anak yang menderita SIRS akan diperiksa Hb, leukosit, kultur dan kadar hs-CRP nya. Diambil 5 cc darah vena, 2cc dikirim ke laboratorium RS Dr M Djamil Padang untuk pemeriksaan Hemoglobin, leukosit dan kultur darah, sedangkan 3 cc dikirim ke laboratorium biomedik FK UNAND untuk dilakukan pemeriksaan CRP.

Risiko dan efek yang tidak diharapkan dari penelitian Ini

Secara umum tidak ada risiko yang memberatkan dalam mengikuti penelitian ini. Efek yang ditimbulkan saat pengambilan darah diantaranya rasa nyeri yang dapat diatasi dengan analgetik.

Kondisi keikutsertaan

Keikutsertaan anak Bapak/Ibu pada penelitian ini sepenuhnya bersifat sukarela. Bapak/Ibu bebas menentukan ikut atau tidak. Keputusan yang diambil tidak akan mempengaruhi perawatan penyakit yang seharusnya anak terima dari dokter. Bapak/Ibu bebas untuk menanyakan pertanyaan apapun sebelum dan selama penelitian ini kepada dokter anda.

Kerahasiaan

Seluruh informasi penelitian ini akan dijaga kerahasiaannya. Hasil penelitian jika diinginkan dapat diketahui oleh Ibu/Bapak yang bersangkutan dengan menanyakannya kepada dokter peneliti.

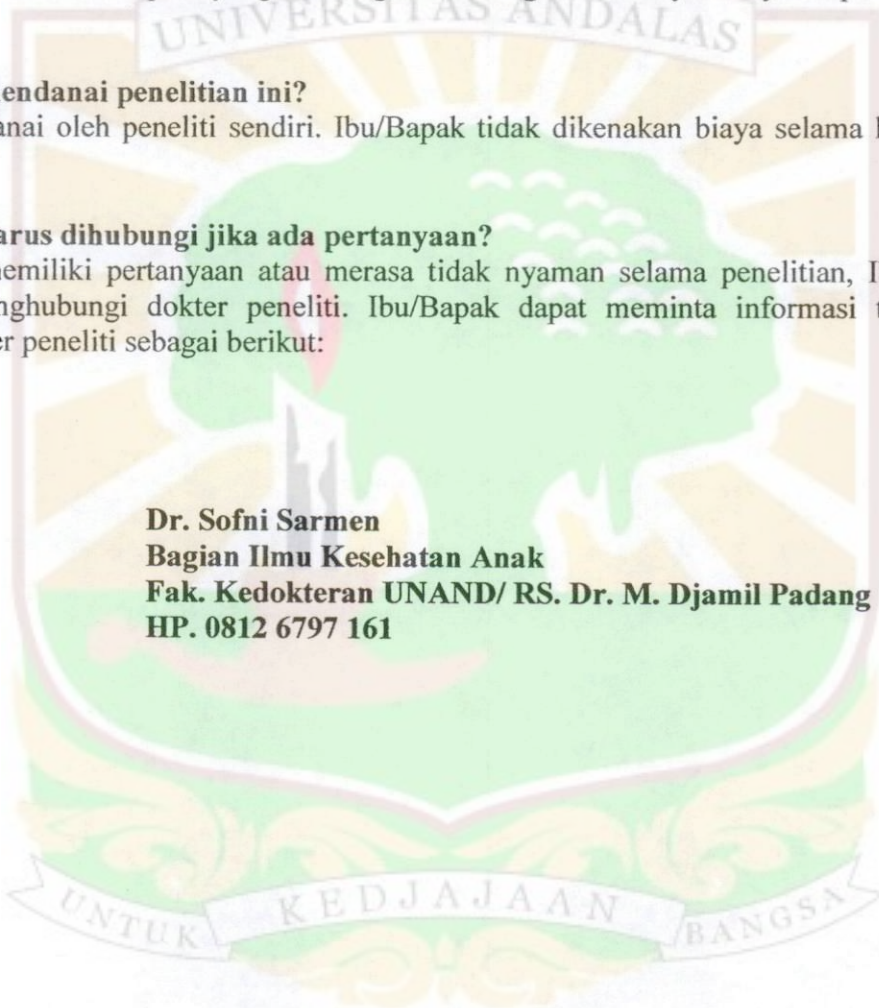
Siapakah yang mendanai penelitian ini?

Penelitian ini didanai oleh peneliti sendiri. Ibu/Bapak tidak dikenakan biaya selama keperluan penelitian ini.

Siapakah yang harus dihubungi jika ada pertanyaan?

Jika Ibu/Bapak memiliki pertanyaan atau merasa tidak nyaman selama penelitian, Ibu/Bapak dapat segera menghubungi dokter peneliti. Ibu/Bapak dapat meminta informasi tambahan lainnya, dari dokter peneliti sebagai berikut:

Dr. Sofni Sarmen
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fak. Kedokteran UNAND/ RS. Dr. M. Djamil Padang
HP. 0812 6797 161



Lampiran 2

Persetujuan Ikut Penelitian / Tindakan Medis
(Informed consent)

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :
Umur : th
Jenis Kelamin : Lk/Pr
Alamat :
Telepon :
Bukti diri / KTP :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan

PERSETUJUAN

Untuk ikut penelitian ini dan dilakukan tindakan medis berupa
Terhadap diri saya sendiri */anak saya*/istri*/suami*/ibu saya* dengan
Nama :
Umur / kelamin : tahun, laki-laki / perempuan*)
Alamat :
Bukti diri / KTP :
Dirawat di :
Nomor rekam medis :

Yang tujuan, sifat dan perlunya tindakan medis tersebut di atas, serta risiko yang dapat ditimbulkannya telah cukup dijelaskan oleh dokter dan telah saya mengerti sepenuhnya. Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

.....Tanggal.....Bulan.....Tahun
Padang,

Saksi I :
Suami/Istri/Ayah/Keluarga*)penderita

Saya yang menyatakan

.....
Tanda tangan dan nama jelas

.....
Tanda tangan dan nama jelas

Saksi II :
(Perawat RS Dr M Djamil Padang)

.....
Tanda tangan dan nama jelas
Keterangan :*)coret yang tidak perlu

Lampiran 3

Formulir Penelitian

**HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN SEBAGAI PARAMETER DIAGNOSTIK
DAN LUARAN SEPSIS PADA ANAK YANG MENDERITA SYSTEMIC
INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME**

1. No

:

2. Nama

:

UNIVERSITAS ANDALAS

3. Jenis Kelamin

:

lk/Pr*

4. Umur

:

5. Alamat Lengkap

:

6. No Telp rumah/HP

:

7. Tanggal masuk RS

:

8. Tanggal keluar RS

:

9. No MR

:

10. Berat Badan

:

kg

11. Tinggi Badan

:

cm

12. Ayah

Nama

:

Umur

:

Pendidikan

:

Pekerjaan

:

13. Ibu

Nama

:

Umur

:

Pendidikan

:

Pekerjaan

:

14. Hasil penelitian

Keluhan utama

:

Diagnosis

:

Pemeriksaan fisik:

Suhu (aksila) :.....°C

Tekanan darah :.....mmHg

Frekuensi nadi :.....x/menit

Frekuensi nafas :.....x/menit

Pemeriksaan laboratorium darah :

Hemoglobin :.....gr/dl

Leukosit :...../mm³

hs-CRP :.....ng/ml

Kultur bakteri darah*

1. Positif
2. Negatif

Bila positif, jenis kuman:

Mebutuhkan ventilator*

1. Ya
2. Tidak

Derajat klinis SIRS*

1. Unproven sepsis
2. Sepsis
3. Sepsis berat
4. Syok septik
5. Meninggal

NB:* Lingkari bila ditemukan

Peneliti

(dr. SOFNI SARMEN)



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

Nomor : PE.17.2012

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 :

C-reactive protein sebagai parameter diagnostik dan luaran sepsis
pada anak yang menderita *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

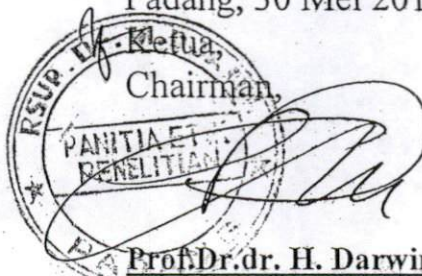
Nama peneliti utama : Sofni Sarmen
Name of the principal investigator

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



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

**Biomedical Laboratory
University of Andalas
Medical Faculty**

Jl. Perintis Kemerdekaan. PO.Box 49, Padang 25127
West Sumatera - Indonesia
Phone : +62 751 31746 Fax : +62 751 39844
e-mail : fkunand@pdg.vision.net.id



**Laboratorium Biomedik
Universitas Andalas
Fakultas Kedokteran**

Jl. Perintis Kemerdekaan. PO.Box 49, Padang 25127
Sumatera Barat - Indonesia
Phone : +62 751 31746 Fax : +62 751 39844
e-mail : fkunand@pdg.vision.net.id

SURAT KETERANGAN

No: 044/H16.2/Lab.Biomedik/2012

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Prof.Dr.dr.Hj.Yanwirasti, PA
Jabatan : Ketua Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas Padang

Menerangkan bahwa :

Nama : dr. Sofni Sarmen
Instansi : Pasca Sarjana (S-2 Biomedik) Unand

Telah melakukan penelitian dengan judul **“Peranan C-Reactive Protein Sebagai parameter diagnostic sepsis pada anak yang menderita systemic inflammatory response syndrome”** dengan menggunakan metoda Elisa sesuai dengan sampel yang telah kami terima dan telah menyelesaikan semua administrasi terkait di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Demikian surat keterangan ini saya buat dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Padang, 10 Desember 2012
Ketua Laboratorium Biomedik
Fakultas Kedokteran Unand

**LABORATORIUM BIOMEDIK
Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas Padang**

(Prof.Dr.dr.Hj.Yanwirasti.P.A)
NIP. 194309301973032001

MASTER TABEL																	
No	MR	Nama	Jenis Kelamin	Umur	Nadi (x/mnt)	Nafes (x/mnt)	Suhu (°C)	Leukosit (mm3)	SIRS	Kultur BACTEC	CRP (ng/ml)	Ventilator	Unproven Sepsis	Sepsis	Sepsis Berat	Syok Septik	Sembuh/Meninggal
1	789182	Irfandi Jonata	laki-laki	2 thn 9 bln	120	32	38.5	12,100	ya	steril	13.02	tidak	tidak	ya	ya	ya	sembuh
2	789321	faiza annovela	perempuan	10 bln	126	36	39.3	9,200	ya	steril	1.46	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
3	789448	habib wal ikhram	laki-laki	1 thn 3 bln	110	36	39	16,000	ya	Klebsiella spp	21.69	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
4	789432	chindy adha musafni	perempuan	1 thn 7 bln	110	30	38.8	22,400	ya	steril	8.85	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
5	789731	archello figaro	laki-laki	1 thn 1 bln	110	32	40.4	21,400	ya	Klebsiella spp	21.36	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
6	790219	rehal alman R	laki-laki	10 bln	150	40	40.2	12,100	ya	steril	9.36	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
7	323525	achmad dzaki driansyah	laki-laki	6 thn 10 bln	200	28	37.9	29,000	ya	steril	0.56	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
8	790332	Falrus	laki-laki	4 bln	94	26	39.6	13,300	ya	steril	21.2	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
9	790636	Ebigel	perempuan	7 bln	148	34	39.6	12,200	ya	steril	0	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
10	790765	M.Yahya	laki-laki	2 bln	150	66	38.6	6,600	ya	Klebsiella spp	19.65	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
11	790973	aira	perempuan	7 bln	150	50	38	17,900	ya	steril	9.15	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
12	794131	fajarisman	laki-laki	11 thn 2 bln	82	24	38.4	14,200	ya	steril	11.09	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
13	791249	marko mend	laki-laki	5 bln	125	45	39.6	7,900	ya	steril	16.83	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
14	791509	anisa ulkhaira	perempuan	1 thn 3 bln	140	30	40	15,300	ya	steril	1.8	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
15	791520	zaki mahrus	laki-laki	3 th	130	28	39	7,500	ya	Staphylococcus aureus	21.13	tidak	tidak	ya	ya	ya	sembuh
16	792095	aditia	laki-laki	11 bln	110	32	39.5	24,200	ya	Staphylococcus aureus	15.55	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
17	769207	nadif habibullah	laki-laki	6 bln	130	64	39.5	3,500	ya	Staphylococcus aureus	20.69	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
18	792270	nilko ikmaldi	laki-laki	6 thn 8 bln	110	30	40.5	13,400	ya	steril	21.28	ya	tidak	ya	ya	ya	meninggal
19	630010	habila m	perempuan	6 thn 7 bln	130	28	39	16,600	ya	steril	21.13	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
20	793225	dinda aprilla	perempuan	3 bln	150	35	38.9	36,400	ya	steril	9.22	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
21	793616	ridho	laki-laki	4 thn	98	26	40.2	17,800	ya	steril	20.39	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
22	794322	raudhatul azmi	perempuan	10 bln	168	37	39	8,500	ya	steril	21.54	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
23	794394	peki	laki-laki	12th1bln	120	60	40.2	41,700	ya	steril	21.47	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
24	794422	Idim rahayu	perempuan	3 bln	140	55	38.2	53,800	ya	steril	21.69	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
25	793874	apsah maziah	perempuan	1 thn 2 bln	150	50	40.5	11,300	ya	steril	21.65	ya	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
26	778750	salsabila handayani	perempuan	2 th 6 bln	128	35	39.5	14,500	ya	steril	21.03	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
27	503000	zulyasep azdkiya	laki-laki	11 thn 10 bln	98	26	39.9	20,000	ya	steril	18.54	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
28	794566	vezl	perempuan	13 thn	140	28	38.9	21,100	ya	Staphylococcus aureus	21.15	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
29	794572	kenan wibisono	laki-laki	3 bln	130	42	39.5	24,000	ya	steril	4.05	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
30	789520	vanesa	perempuan	3 thn 7 bln	200	18	39.9	54,200	ya	Staphylococcus aureus	21.39	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
31	794869	khaisya sifani putri	perempuan	5 thn 8 bln	124	30	39.7	4,000	ya	Klebsiella pneumoniae	21.5	tidak	tidak	ya	ya	ya	sembuh
32	782982	M.daffa tito	laki-laki	7 thn 10 bln	96	24	39	20,500	ya	Staphylococcus aureus	18.86	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
33	794728	husna	perempuan	3 thn	140	30	39	7,700	ya	steril	11.84	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
34	795211	niindi nofianti	perempuan	11 thn 8 bln	130	62	36	14,900	ya	steril	2.34	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
35	322338	gilang reski al hafif	laki-laki	7 thn 10 bln	100	26	39	15,800	ya	Staphylococcus epidermidis	20.24	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
36	795959	naswa azizah donica	perempuan	2 thn 1 bln	90	26	40	10,500	ya	steril	11.47	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
37	796424	titania safira	perempuan	11 thn	106	26	39.8	20,300	ya	Staphylococcus aureus	21.15	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	meninggal
38	796649	Jasra sukma dinata	laki-laki	5 thn 7 bln	98	26	38	24,200	ya	Staphylococcus aureus	20.97	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
39	796787	robi nursalam	laki-laki	9 th	132	62	38.7	37,700	ya	steril	15.1	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
40	807311	fatiah adelia	perempuan	1 th 9 bln	78	32	39.8	6,200	ya	steril	12.27	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
41	797491	fuji	perempuan	5 thn 4 bln	120	40	38.5	4,900	ya	Staphylococcus aureus	21.14	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
42	797973	azlah	perempuan	2 bln	98	26	39	19,100	ya	Staphylococcus aureus	21.18	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
43	798571	Jihan fell zulira	perempuan	11 bln	100	40	40	15,500	ya	Klebsiella spp	21.06	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
44	642205	teddi remansah	laki-laki	11 th 1 bln	160	32	40	29,400	ya	Klebsiella spp	19.57	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
45	798262	sherli janesa	perempuan	8 bln	125	42	38.1	3,000	ya	Staphylococcus aureus	20.99	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
46	798714	pahri	laki-laki	5 thn 2 bln	150	20	38.8	31,700	ya	steril	7.87	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
47	798723	By.bayu elvina	laki-laki	2 bln	123	40	38.9	24,700	ya	Staphylococcus aureus	20.98	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
48	798740	alfauzi febriansyah	laki-laki	5 thn 7 bln	120	28	37.6	13,700	ya	steril	6.85	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
49	798759	riana	perempuan	8 bln	110	36	39	23,400	ya	Klebsiella spp	21.39	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
50	798796	sarah fitri	perempuan	12 thn 6 bln	124	38	37.8	11,500	ya	steril	6.07	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
51	799141	anugrah	laki-laki	1 th 9bln	126	46	39.8	16,700	ya	Pseudomonas aeruginosa	21.16	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
52	799142	hanifa yola	perempuan	1 thn 2 bln	100	20	39	37,500	ya	Staphylococcus aureus	18.79	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
53	799070	khalla tifanny ervyan	perempuan	5 bln	158	58	39.4	32,600	ya	steril	5.07	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
54	799258	m.zaifah	laki-laki	10 bln	160	40	38.6	49,400	ya	Staphylococcus aureus	21.46	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
55	799339	yani harman	perempuan	11 th 6 bln	90	28	38	4,400	ya	Staphylococcus aureus	21.08	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
56	799620	david hasfer	laki-laki	11 thn 11 bln	110	28	39	34,900	ya	steril	21.64	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh

89	807730	khalla okta fajri	perempuan	1th1bln	110	36	39.8	11,500	ya	steril	19.96	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	meninggal
58	800047	amanda	perempuan	1 thn 6 bln	128	40	39	15,200	ya	steril	5.58	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
59	800068	ebi putra tanjung	laki-laki	1 thn 5 bln	160	38	38.4	16,100	ya	steril	0	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
60	800286	kalisha abella	perempuan	6 bln	150	70	38.2	140,400	ya	steril	21.3	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
61	790878	salwa Indriansyah	perempuan	5 thn 8 bln	88	80	38.9	51,000	ya	<i>Klebsiella spp</i>	20.79	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
62	800525	felisa	perempuan	3 thn 7 bln	148	54	39.3	35,900	ya	<i>Staphylococcus aureus</i>	21.47	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
63	801160	rafi almur	laki-laki	2 thn 2 bln	108	26	38.4	30,000	ya	steril	21.44	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
64	801185	akbar septia muara	laki-laki	11 thn	92	24	38.6	10,000	ya	steril	20.82	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
65	801256	adib rahman	laki-laki	1 thn 10 bln	124	64	39.4	23,600	ya	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14.78	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
66	668432	randes	laki-laki	10 thn 1 bln	93	38	37.8	14,600	ya	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21.09	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
67	801986	kanaya ananta	perempuan	11 bulan	160	38	38.7	21,000	ya	steril	21.39	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
87	806842	arif malpal	laki-laki	10 th 1 bln	150	28	38.8	9,300	ya	steril	20.48	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
69	802861	zamril adha	laki-laki	2 th 2 bln	134	28	39.8	24,500	ya	steril	20.76	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
70	803681	farhah kamillatunnisa	perempuan	1 thn	160	36	40	11,500	ya	<i>Staphylococcus aureus</i>	17.39	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
71	804561	nurhakiki	perempuan	1 th 8 bln	148	54	39.3	30,600	ya	<i>Staphylococcus aureus</i>	12.13	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
72	803319	hayetul khalra	perempuan	7 thn 3 bln	100	24	38.8	9,600	ya	steril	0.64	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
73	805648	aldo	laki-laki	12 thn	98	28	39.8	19,300	ya	<i>Staphylococcus aureus</i>	19.99	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
74	805782	jihan tri bastian	perempuan	9 bulan	112	36	40.7	12,200	ya	steril	3.73	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
75	805787	azi.zuzaadi	laki-laki	4 th 10 bln	126	54	39.5	17,500	ya	steril	5.2	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
76	806160	ramzil	laki-laki	7 thn	100	24	38.7	15,000	ya	steril	20.96	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
77	806179	sherly claudia	perempuan	8 bulan	160	40	40	15,600	ya	<i>Staphylococcus aureus</i>	8.07	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
78	769067	rlrl	perempuan	13 thn 9 bln	130	18	38.7	6,200	ya	<i>Staphylococcus aureus</i>	21.49	tidak	tidak	ya	ya	ya	meninggal
79	806545	Ayumi Monda	perempuan	9 th 1 bln	82	28	38.8	11,300	ya	steril	1.31	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
80	807591	keysa	perempuan	1 thn 5 bln	110	36	38.7	27,500	ya	steril	21.21	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
81	808137	alziri	laki-laki	8 thn 6 bln	106	26	38.8	8,400	ya	steril	14.09	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh
82	800757	tasya herlinda	perempuan	8 thn	105	28	39	3,800	ya	steril	21.4	tidak	tidak	ya	ya	tidak	sembuh
83	808218	juandri rahman	laki-laki	5 thn 4 bln	108	26	38.8	3,900	ya	steril	15.27	tidak	tidak	ya	tidak	tidak	sembuh
84	808682	azam	laki-laki	2 thn 6 bln	110	40	39	29,500	ya	steril	18.86	ya	tidak	ya	ya	ya	meninggal
85	782326	Wulan Uteri	perempuan	10 th 4 bln	130	26	38.6	10,700	ya	steril	21.45	tidak	ya	tidak	tidak	tidak	sembuh

Dokumentasi penelitian



Peralatan yang digunakan untuk pemeriksaan hs-CRP



Pemeriksaan hs-CRP di laboratorium Biomedik FK UNAND

SPSS

1. Karakteristik responden

Frequencies

JENIS KELAMIN

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.00	41	48.2	48.2	48.2
	2.00	44	51.8	51.8	100.0
	Total	85	100.0	100.0	

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
UMUR REPONDEN	85	2.00	165.00	53.5412	50.74224
Valid N (listwise)	85				

DERAJAT KLINIS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.00	23	27.1	27.1	27.1
	2.00	24	28.2	28.2	55.3
	3.00	12	14.1	14.1	69.4
	4.00	3	3.5	3.5	72.9
	5.00	23	27.1	27.1	100.0
	Total	85	100.0	100.0	

2. Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan kelompok usia

Descriptives

Hs-CRP

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound
00	24	14.8758	7.78511	1.58913	11.5884	18.1631	.00	21.69
00	21	15.4863	6.81709	1.48761	12.3832	18.5894	.00	21.69
00	6	16.9035	6.83539	2.79053	9.7302	24.0768	5.20	21.47
00	15	15.9642	7.85201	2.02738	11.6159	20.3125	.56	21.50
00	19	16.8370	6.75321	1.54929	13.5821	20.0919	1.31	21.64
total	85	15.8002	7.14794	.77530	14.2584	17.3420	.00	21.69

ANOVA

Hs-CRP

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	50.711	4	12.678	.239	.915
Within Groups	4241.111	80	53.014		
Total	4291.822	84			

3. Distribusi frekuensi sepsis berdasarkan jenis pemeriksaan

KULTUR BACTERI

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1.00	33	38.8	38.8	38.8
2.00	52	61.2	61.2	100.0
Total	85	100.0	100.0	

crpgrp

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1.00	64	75.3	75.3	75.3
2.00	21	24.7	24.7	100.0
Total	85	100.0	100.0	

4. Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan kultur bakteri darah

Oneway

Descriptives

CRP

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound
1.00	33	19.7371	3.01873	.52549	18.6667	20.8075	8.07	21.69
2.00	52	13.3018	7.87668	1.09230	11.1089	15.4947	.00	21.69
Total	85	15.8002	7.14794	.77530	14.2584	17.3420	.00	21.69

ANOVA

Hs-CRP

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	836.066	1	836.066	20.081	.000
Within Groups	3455.756	83	41.636		
Total	4291.822	84			

5. Uji diagnostik hs-CRP dibandingkan dengan baku emas kultur bakteri darah

Crosstabs

crpgrp * KULTUR BACTERI Crosstabulation

			KULTUR BACTERI		Total
			1.00	2.00	1.00
crpgrp	1.00	Count	32	32	64
		% within crpgrp	50.0%	50.0%	100.0%
		% within KULTUR BACTERI	97.0%	61.5%	75.3%
		% of Total	37.6%	37.6%	75.3%
	2.00	Count	1	20	21
		% within crpgrp	4.8%	95.2%	100.0%
		% within KULTUR BACTERI	3.0%	38.5%	24.7%
		% of Total	1.2%	23.5%	24.7%
	Total	Count	33	52	85
		% within crpgrp	38.8%	61.2%	100.0%
		% within KULTUR BACTERI	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	38.8%	61.2%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	13.624(b)	1	.000		
Continuity Correction(a)	11.786	1	.001		
Likelihood Ratio	16.788	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	13.464	1	.000		
N of Valid Cases	85				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.15.

6. Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan luaran derajat klinis

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: hs-CRP
Bonferroni

(I) DERAJAT KLINIS	(J) DERAJAT KLINIS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
1.00	2.00	-6.59116(*)	1.87026	.007	-11.9905	-1.1918
	3.00	-8.72782(*)	2.28245	.003	-15.3172	-2.1384
	4.00	-8.27407	3.93446	.386	-19.6327	3.0846
	5.00	-7.90400(*)	1.89005	.001	-13.3605	-2.4475
2.00	1.00	6.59116(*)	1.87026	.007	1.1918	11.9905
	3.00	-2.13667	2.26609	1.000	-8.6788	4.4055
	4.00	-1.68292	3.92499	1.000	-13.0142	9.6484
	5.00	-1.31284	1.87026	1.000	-6.7122	4.0865
3.00	1.00	8.72782(*)	2.28245	.003	2.1384	15.3172
	2.00	2.13667	2.26609	1.000	-4.4055	8.6788
	4.00	.45375	4.13730	1.000	-11.4905	12.3980
	5.00	.82382	2.28245	1.000	-5.7656	7.4132
4.00	1.00	8.27407	3.93446	.386	-3.0846	19.6327
	2.00	1.68292	3.92499	1.000	-9.6484	13.0142
	3.00	-.45375	4.13730	1.000	-12.3980	11.4905
	5.00	.37007	3.93446	1.000	-10.9886	11.7287
5.00	1.00	7.90400(*)	1.89005	.001	2.4475	13.3605
	2.00	1.31284	1.87026	1.000	-4.0865	6.7122
	3.00	-.82382	2.28245	1.000	-7.4132	5.7656
	4.00	-.37007	3.93446	1.000	-11.7287	10.9886

* The mean difference is significant at the .05 level.



7. Perbandingan luaran derajat klinis SIRS berdasarkan kadar rata-rata hs-CRP

Oneway

Descriptives

Hs-CRP

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound
1.00	23	10.2763	8.25870	1.72206	6.7049	13.8476	.00	21.54
2.00	24	16.8674	6.00057	1.22486	14.3336	19.4012	.56	21.47
3.00	12	19.0041	4.59211	1.32563	16.0864	21.9218	8.07	21.65
4.00	3	18.5503	4.79300	2.76724	6.6439	30.4568	13.02	21.50
5.00	23	18.1803	5.55923	1.15918	15.7763	20.5843	4.05	21.69
Total	85	15.8002	7.14794	.77530	14.2584	17.3420	.00	21.69

ANOVA

Hs-CRP

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1005.311	4	251.328	6.118	.000
Within Groups	3286.511	80	41.081		
Total	4291.822	84			

8. Cutoff point kadar hs-CRP

No	Nilai asumsi hs-CRP ng/ml	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Kappa
1	0,56	100	3,8	0,030
2	0,64	100	5,8	0,045
3	1,31	100	7,7	0,061
4	1,46	100	9,6	0,076
5	1,80	100	11,5	0,092
6	2,34	100	13,5	0,108
7	3,73	100	15,4	0,124
8	4,05	100	17,3	0,140
9	5,07	100	19,2	0,156
10	5,20	100	21,2	0,172
11	5,58	100	23,1	0,189
12	6,07	100	25	0,206
13	6,85	100	26,9	0,222
14	7,87	100	28,8	0,239
15	8,07	100	30,8	0,257
16	8,85	97	30,8	0,232

17	9,15	97	34,6	0,267
18	9,22	97	34,6	0,267
19	9,36	90,9	32,7	0,200
20	11,09	97	36,5	0,285
21	11,47	97	40,4	0,320
22	11,84	97	44,2	0,357
23	12,13	97	44,2	0,357
24	12,27	90,9	42,3	0,289
25	13,02	93,9	46,2	0,350
26	14,09	93,9	48,1	0,369
27	14,78	93,9	50	0,388
28	15,10	90,9	50	0,363
29	15,27	90,9	51,9	0,382
30	15,55	90,9	53,8	0,401
31	16,83	84,8	53,8	0,350
32	17,39	87,9	55,8	0,395
33	18,54	84,8	55,8	0,369
34	18,79	84,8	57,7	0,389
35	18,86	81,8	57,7	0,363
36	19,57	78,8	59,6	0,356
37	19,65	81,8	59,6	0,383
38	19,96	69,7	59,6	0,276
39	19,99	72,7	61,5	0,323
40	20,24	69,7	61,5	0,296
41	20,39	66,7	59,6	-
42	20,48	66,7	63,5	0,289
43	20,69	66,7	65,4	0,309
44	20,76	63,6	65,4	0,281
45	20,79	60,6	67,3	0,273
46	20,82	60,6	69,2	0,293
47	20,96	60,6	69,2	0,293
48	20,98	57,6	71,2	0,286
49	20,97	60,6	71,2	0,314
50	20,99	54,5	71,2	0,257
51	21,03	51,5	71,2	0,228
52	21,06	51,5	73,1	0,249
53	21,08	48,5	73,1	0,219
54	21,09	45,5	73,1	0,190
55	21,13	42,4	73,1	0,159
56	21,14	42,4	75	0,180
57	21,15	36,4	75	0,119
58	21,16	30,3	76,9	0,077
59	21,18	30,3	73,1	0,036
60	21,20	30,3	75	0,056
61	21,21	24,2	76,9	0,013
62	21,28	24,2	78,8	0,033

63	21,30	24,2	80,8	0,055
64	21,36	24,2	84,6	0,098
65	21,39	21,2	82,7	0,043
66	21,40	24,2	80,8	0,055
67	21,44	15,2	86,5	0,019
68	21,45	15,2	88,5	0,041
69	21,46	15,2	90,4	0,063
70	21,47	15,2	90,4	0,063
71	21,49	9,1	92,3	0,016
72	21,50	6,1	92,3	-0,019
73	21,54	3	92,3	-0,055
74	21,64	3	94,2	-0,033
75	21,65	3	96,2	-0,010
76	21,69	6,1	98,1	0,050

9. ROC

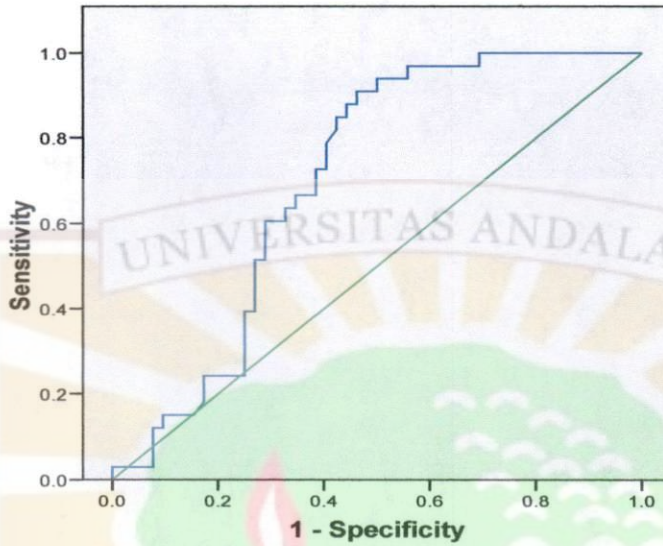
Case Processing Summary

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



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): hs-CRP

Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval		
Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	
.704	.056	.002	.594	.814	

The test result variable(s): hs-CRP has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a Under the nonparametric assumption

b Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): hs-CRP

Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
-1.0000	1.000	1.000
.2800	1.000	.962
.6000	1.000	.942
.9750	1.000	.923
1.3850	1.000	.904
1.6315	1.000	.885
2.0715	1.000	.865
3.0365	1.000	.846
3.8925	1.000	.827
4.5625	1.000	.808
5.1365	1.000	.788
5.3900	1.000	.769
5.8250	1.000	.750
6.4600	1.000	.731
7.3600	1.000	.712
7.9720	1.000	.692
8.4620	.970	.692
9.0000	.970	.673
9.1830	.970	.654
9.2880	.970	.635
10.2240	.970	.615
11.2795	.970	.596
11.6555	.970	.577
11.9850	.970	.558
12.2015	.939	.558
12.6465	.939	.538
13.5545	.939	.519
14.4330	.939	.500
14.9385	.909	.500
15.1830	.909	.481
15.4080	.909	.462
16.1920	.879	.462
17.1140	.879	.442
17.9650	.848	.442
18.6630	.848	.423
18.8260	.818	.423
19.2160	.788	.404
19.6100	.758	.404
19.8050	.727	.404
19.9750	.727	.385
20.1140	.697	.385