



**FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN HASIL TES
PROKALSTONIN PADA SEPSIS**

Studi Kasus di RSUP Dr. Kariadi Semarang

LAPORAN AKHIR PENELITIAN

KARYA TULIS ILMIAH

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti seminar laporan akhir Karya Tulis
Ilmiah mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

Putu Frisca Dewi Saraswati

G2A 008 146

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

TAHUN 2012

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN AKHIR PENELITIAN

**FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN HASIL TES
PROKALSITONIN PADA SEPSIS**

Studi Kasus di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Disusun oleh

Putu Frisca Dewi Saraswati

G2A 008 146

Telah disetujui

Semarang, 3 Agustus 2012

Pembimbing

dr. Musrichan M.PH.,PMK, SpPD

194709091976031002

Penguji

Ketua Penguji

Dr. dr. Winarto DMM, SpMK, SpM

dr. Helmia Farida, M.Kes

194503101973021001

196612132001122001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan ini:

Nama : Putu Frisca Dewi Saraswati

NIM : G2A 008 146

Alamat : Graha Wahid – Florida A 12a Semarang

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran UNDIP

Semarang, Juli 2012

Dengan ini menyatakan bahwa,

- 1) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro atau di perguruan tinggi lain.
- 2) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- 3) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Putu Frisca Dewi Saraswati

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa. Oleh karena rahmat dan berkatnya sehingga karya tulis ilmiah yang berjudul “Faktor yang Mempengaruhi Tes Prokalsitonin pada Sepsis dengan Kultur Positif (Studi Kasus di RSUP dr. Kariadi Semarang)” dapat berjalan lancar dan selesai dengan baik.

Sepsis merupakan salah satu masalah kesehatan serius yang terjadi dalam masyarakat. Sepsis menjadi salah satu dari sepuluh penyebab kematian terbesar penduduk dunia. Diagnosis awal sepsis seringkali sulit ditegakkan. Hal ini dikarenakan keadaan klinis sepsis yang muncul ke permukaan sangat beragam dan sulit dibedakan dengan penyakit lainnya. Padahal, jika sepsis tidak segera ditangani akan mengakibatkan kegagalan fungsi organ yang dapat berujung pada kematian. Prokalsitonin adalah metode baru untuk deteksi sepsis. Prokalsitonin dapat mendeteksi sepsis lebih cepat daripada kultur darah. Akan tetapi, walaupun sepsis dapat dideteksi lebih cepat, penegakkan diagnosisnya tidak dapat lepas dari kultur darah sebagai baku emas diagnosis sepsis. Oleh karena itu penulis meneliti tentang faktor yang mempengaruhi tes prokalsitonin pada sepsis dengan kultur positif.

Selesainya penelitian ini tidak lepas dari pengaruh dan dukungan beberapa pihak. Apabila tidak ada dukungan dari beliau-beliau mungkin penulis tidak akan dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik. Penulis ingin ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menimba ilmu di FK UNDIP.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Semarang yang telah memberikan sarana prasarana kepada kami sehingga kami dapat mengadakan penelitian ini.

3. Dr. Musrichan M.PH, PMK, SpPD sebagai pembimbing yang telah memberi masukan penyusunan proposal dan laporan hasil penelitian karya tulis ilmiah ini.
4. Dr. Ria Triwardhani, SpPK yang telah membantu memberi masukan data penelitian ini.
5. Seluruh tim penguji, Dr. dr. Winarto DMM, SpMK, SpM sebagai penguji dan dr. Helmia Farida, M. Kes sebagai ketua penguji, yang memberi masukan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
6. Teman peneliti yang tercinta, Christie Ayudiatama, sebagai partner dalam penelitian mengenai tes prokalsitonin ini.
7. Orang tua tercinta, yang telah memberikan bantuan materiil maupun spiritual kepada peneliti selama penelitian ini berlangsung.
8. Seluruh staf Rekam Medik RSUP dr. Kariadi Semarang yang telah membantu dalam pengkoleksian data penelitian ini.
9. Seluruh staf bagian yang telah memberikan perijinan dalam pengambilan data penelitian ini.
10. Teman-teman maupun pihak-pihak lain yang terkait yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis sadar bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini. Penulis mengharapkan masukan dari para pembaca untuk perbaikan karya tulis ilmiah ini di masa yang akan datang. Penulis berharap dengan adanya karya tulis ilmiah ini akan membuka peluang untuk peneliti-peneliti lain untuk meneliti lebih lanjut tentang tes prokalsitonin.

Semarang, Juli 2012

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3

1.4	Manfaat	
	Penelitian.....	3
1.4.1	Manfaat untuk ilmu pengetahuan.....	3
1.4.2	Manfaat untuk pelayanan kesehatan.....	3
1.4.3	Manfaat untuk masyarakat.....	3
1.4.4	Manfaat untuk penelitian.....	3
1.5	Orisinalitas.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....		7
2.1	Sepsis.....	7
2.1.1	Definisi sepsis.....	7
2.1.2	Patofisiologi sepsis.....	8
2.1.3	Patogenesis sepsis.....	14
2.1.4	Epidemiologi.....	16
2.2	Prokalsitonin.....	17
2.2.1	Biokimia dan sintesis.....	18
2.2.2	Cut-off prokalsitonin.....	19
2.3	Kultur darah.....	22
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....		24
a.	Kerangka Teori.....	24
b.	Kerangka Konsep.....	25
c.	Hipotesis.....	25
BAB IV METODE PENELITIAN.....		26
a.	Ruang lingkup penelitian.....	26

b.	Tempat dan waktu penelitian.....	26
c.	Jenis dan rancangan penelitian.....	26
d.	Populasi dan sampel.....	26
i.	Populasi target.....	26
ii.	Populasi terjangkau.....	26
iii.	Sampel.....	27
1.	Kriteria	
	inklusi.....	27
2.	Kriteria eksklusi.....	27
iv.	Cara sampling.....	27
v.	Besar sampel.....	27
e.	Variabel penelitian.....	28
i.	Variabel tergantung.....	28
ii.	Variabel bebas.....	28
f.	Definisi operasional.....	28
g.	Cara pengumpulan data.....	30
i.	Jenis data.....	30
ii.	Cara kerja.....	30
h.	Alur penelitian.....	30
i.	Cara pengolahan dan analisis data.....	31
j.	Etika penelitian.....	31
k.	Jadwal pengambilan data.....	32
BAB V HASIL PENELITIAN.....		33

5.1	Karakteristik sampel penelitian.....	33
5.2	Karakteristik faktor yang berpengaruh.....	35
5.3	Hasil analisis bivariat.....	37
5.4	Hasil analisis multivariat.....	42
BAB VI PEMBAHASAN.....		44
6.1	Analisis hubungan berbagai faktor dengan hasil tes prokalsitonin.....	44
6.2	Keterbatasan penelitian.....	48
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....		50
7.1	Kesimpulan.....	50
7.2	Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA.....		51
LAMPIRAN		

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil output spss

Lampiran 3 Ethical clearance

Lampiran 4 Identitas mahasiswa

Lampiran 5 Permohonan ijin pengambilan data rekam medis

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria sepsis.....	15
Tabel 2. Definisi operasional.....	28
Tabel 3. Frekuensi dan distribusi umur, jenis kelamin, dan kematian pada rekam medis pasien klinis sepsis.....	33
Tabel 4. Distribusi dan frekuensi tes prokalsitonin, kultur darah, penyakit yang mendasari sepsis, pemakaian antibiotik, stadium klinis sepsis dan jenis infeksi pada rekam medis pasien klinis sepsis.....	35
Tabel 5. Distribusi frekuensi dan hubungan kultur darah dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria di RSUP dr. Kariadi.....	38
Tabel 6. Distribusi frekuensi dan hubungan kultur darah dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP.....	38
Tabel 7. Distribusi frekuensi dan hubungan stadium sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria di RSUP dr. Kariadi	39
Tabel 8. Distribusi frekuensi dan hubungan stadium sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP.....	40
Tabel 9. Distribusi frekuensi dan hubungan penyakit yang mendasari sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria di RSUP dr. Kariadi.....	40

Tabel 10. Distribusi frekuensi dan hubungan penyakit yang mendasari sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP	41
Tabel 11. Regresi logistic pada hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang.....	42
Tabel 12. Regresi logistic pada hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang. proHOSP.....	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sepsis berkembang sebagai gabungan inflamasi sistemik dan infeksi.....	7
Gambar 2. Patofisiologi sepsis.....	9
Gambar 3. Kaskade inflamatori.....	9
Gambar 4. Sistem homeostasis yang terjadi pada sepsis.....	11
Gambar 5. Prokalsitonin.....	18
Gambar 6. Kriteria SCCP/SCCM.....	20
Gambar 7. Studi PROHOSP.....	20
Gambar 8. Kerangka teori.....	24
Gambar 9. Kerangka konsep.....	25
Gambar 10. Alur penelitian.....	31

ABSTRACT

Factor associated procalcitonin test results in sepsis

Case studi in RSUP dr. Kariadi Semarang

Background: Sepsis if not promptly diagnosed and treated will lead to failure of organ function that eventually causes death. Procalcitonin is the earliest biomarker of sepsis was detected in the blood. The diagnosis of sepsis is closely related tho blood culture as gold standart. This study aims to determine the factors that affect procalcitonin test in sepsis with positive culture.

Material and methods: observational analytic study with cross sectional design. Samples were taken with consecutive sampling from patient suspected sepsis' medical records in dr. Kariadi hospital May – December 2011. Inclusion criteria are data were procalcitonin test. Exclusion criteria are data were not blood culture. *Cut-off* criteria based procalcitonin used in dr. Kariadi hospital and proHOSP criteria. Data analysis used Chi-Square test.

Resuts: The results of blood cultures do not have a significant association with outcome in sepsis procalcitonin test according to the criteria used in dr. Kariadi hospital and proHOSP criteria. Clinical stage of sepsis and sepsis underlying diseases by type of infection had a significant association with outcome in sepsis procalcitonin test according to the criteria used in dr. Kariadi hospital and proHOSP criteria.

Conclusion: According to the criteria used in dr. Kariadi hospital, the underlying disease sepsis have the greatest relationship with procalcitonin test results. Need for research with a sample of more, prospective methods, and more specific criteria.

Key words: factors affecting, procalcitonin, culture, sepsis.

ABSTRAK

Latar belakang : Sepsis jika tidak segera didiagnosis dan ditangani akan menyebabkan kegagalan fungsi organ yang akhirnya menyebabkan kematian. Prokalsitonin adalah biomarker sepsis yang paling awal terdeteksi dalam darah. Penegakkan diagnosis sepsis erat kaitannya dengan kultur darah sebagai baku emas. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan faktor yang mempengaruhi tes prokalsitonin pada sepsis dengan kultur positif.

Bahan dan metoda : Penelitian observasional analitik dengan kohort retrospektif. Sampel diambil dengan *consecutive sampling* dari rekam medis pasien suspek sepsis di RSUP dr. Kariadi Mei – Desember 2011. Kriteria inklusi data adalah tes prokalsitonin dan kriteria eksklusinya adalah yang tidak dikultur darah. Cut-off prokalsitonin yang digunakan berdasar kriteria di RSUP dr. Kariadi dan kriteria proHOSP. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square*.

Hasil : Hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi maupun kriteria proHOSP. Stadium klinis sepsis dan penyakit yang mendasari sepsis berdasarkan jenis infeksiya memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi maupun kriteria proHOSP.

Kesimpulan : Pada kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi, penyakit yang mendasari sepsis memiliki hubungan terbesar dengan hasil tes prokalsitonin. Perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih banyak, metode prospektif, dan kriteria yang lebih spesifik.

Kata kunci : faktor yang berhubungan, prokalsitonin, kultur, sepsis.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis berkaitan dengan suatu respon imun yang berlebihan yang dimiliki oleh tubuh terhadap suatu infeksi.¹ Pada tahun 2001, Angus et al. pernah menghitung bahwa 750.000 penduduk di Amerika menderita sepsis dan membunuh sedikitnya 215.000 orang tiap tahunnya.² Harrison et al. memperkirakan bahwa sepsis menyebabkan 30 sampai 50 kematian tiap 100.000 populasi.³ Kondisi ini menempatkan sepsis di ranking 10 besar penyakit yang menyebabkan kematian terbanyak di seluruh dunia.⁴ Menurut laporan kasus dari 15 *intensive care units* di USA dan Kanada, yaitu lebih dari 2.600 kasus, resiko kematian akibat sepsis akan naik dari 6 menjadi 10% setiap jam yang dilewati dari onset sepsis sampai dimulainya terapi antibiotik yang sesuai.

Prokalsitonin adalah suatu prohormon kalsitonin yang terdapat dalam tubuh manusia. Pada sepsis, peningkatan kadar prokalsitonin dalam darah memiliki nilai yang bermakna yang dapat digunakan sebagai biomarker sepsis.⁵ Dibandingkan dengan biomarker sepsis lainnya, misalnya CRP, prokalsitonin lebih sensitif dan kadarnya yang paling cepat naik setelah terjadi paparan infeksi. Pada penelitian yang telah dilakukan pada bayi prematur, umur dan jenis kelamin tidak memiliki kaitan yang signifikan pada kenaikan kadar prokalsitonin pada sepsis.⁶ Dalam penelitian lain, tingkat invasi mikroorganisme pada sepsis

memberikan korelasi yang seirama dengan kenaikan kadar prokalsitonin darah.^{7,8} Pemberian terapi antibiotik yang sesuai akan menurunkan kadar prokalsitonin pada sepsis, tetapi pemberian antibiotik yang tidak sesuai akan menaikkan kadarnya.⁹

Seseorang dikatakan sepsis jika dalam kultur darahnya ditemukan biakan mikroorganisme patogen.¹⁰ Akan tetapi, sebagian besar kultur darah, yaitu 30 sampai 50% yang dilakukan pada pasien sepsis, memberikan hasil negatif.¹¹ Dibandingkan dengan prokalsitonin, kultur darah memerlukan waktu yang lebih lama untuk pemeriksaannya.

Pengetahuan tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin yang akan dilakukan pada penelitian ini akan sangat membantu dalam mendiagnosis sepsis selama masih menunggu hasil kultur. Pengetahuan tentang faktor resiko ini juga dapat digunakan sebagai alat bantu untuk memberikan terapi antibiotik yang tepat pada penderita sepsis.

1.2 Rumusan Masalah

Faktor apa saja yang berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis?

1.3 Tujuan Penelitian

Menentukan faktor-faktor yang berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

- 1) Memberikan pengetahuan tentang faktor-faktor yang mempengaruhi hasil tes prokalsitonin pada sepsis kultur positif.
- 2) Memberikan pengetahuan tentang pengaruh faktor tersebut kaitannya dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis kultur positif.

1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan

- 1) Membantu menegakkan diagnosis sepsis.

1.4.3 Manfaat untuk masyarakat

- 1) Menurunkan angka kejadian resistensi antibiotik.
- 2) Menurunkan angka pengeluaran yang harus dikeluarkan oleh pasien.

1.4.4 Manfaat untuk penelitian

Memberikan ladang penelitian bagi peneliti lainnya untuk meneliti dengan lebih detail lagi tentang faktor-faktor lainnya yang mempengaruhi hasil tes prokalsitonin pada sepsis.

1.5 Orisinalitas

1. Alexander Lapillonne et al.	Lack of Specificity of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Premature Infants. The Lancet. Vol 351, Issue 9110, Pages 1211-1212, 18 April 1998. ⁶	Belah lintang	Tidak efek yang signifikan pada PCT terhadap berat lahir, umur gestasi, jenis kelamin, cara bersalin, atau asfiksi perinatal pada bayi prematur.
2. M. Assicot, PhD et al.	High Serum Procalcitonin Concentration and Infection. The Lancet. Vol 341, Issue 8844, Pages 515-518. 27 Februari 1993. ⁷	Belah lintang	Kenaikan konsentrasi prokalsitonin sebanding dengan tingkat keparahan invasi mikrobial.
3. Jose R Fioretto et al.	Interleukin-6 and Procalcitonin in Children with Sepsis and Septic Shock. Elsevier. 1 Mei 2008. Cytokine 43, Pages 160-164. ⁸	Observasional	PCT dan IL-6 dapat membantu diagnosis sepsis. Kadarnya lebih tinggi pada 12 jam setelah admisi. Kadar kenaikan PCT dan IL-6 berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.

4. Christ-Crain, M. et al.	Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiration tract infection: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. 2008. Lancet. Vol 363. Pages 600-607. ⁹	Kohort	Pemberian terapi antibiotik yang sesuai akan menurunkan kadar prokalsitonin pada sepsis, tetapi pemberian antibiotik yang tidak sesuai, termasuk diantaranya pemberian antibiotik maupun pengobatan yang tidak dilanjutkan akan menaikkan kadarnya.
5. Frisca, Putu	Faktor yang berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis - Studi kasus di RSUP dr. Kariadi Semarang. 2012.	Kohort retrospektif	Hasil kultur darah, memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang dan kriteria proHOSP. Penyakit yang mendasari sepsis dan stadium klinis sepsis memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang dan kriteria proHOSP.

Pada penelitian yang ada sebelumnya telah dilakukan pemeriksaan prokalsitonin pada pasien sepsis sesuai berat ringan stadium klinisnya (sepsis, sepsis berat, syok sepsis), umur, jenis kelamin, maupun pengaruh pemberian antibiotik terhadap prokalsitonin. Pada penelitian ini akan dilakukan pemeriksaan pada pasien klinis sepsis yang melakukan tes prokalsitonin dan kultur darah kemudian akan dicari faktor-faktor yang berhubungan hasil tes prokalsitonin tersebut. Faktor-faktor yang akan diperiksa di sini adalah faktor penyakit yang mendasari sepsis, hasil kultur darah, dan stadium klinis sepsis. Dibandingkan penelitian sebelumnya, pada penelitian ini kriteria yang digunakan lebih bervariasi dan tidak spesifik pada suatu keadaan maupun jenis sepsis tertentu.

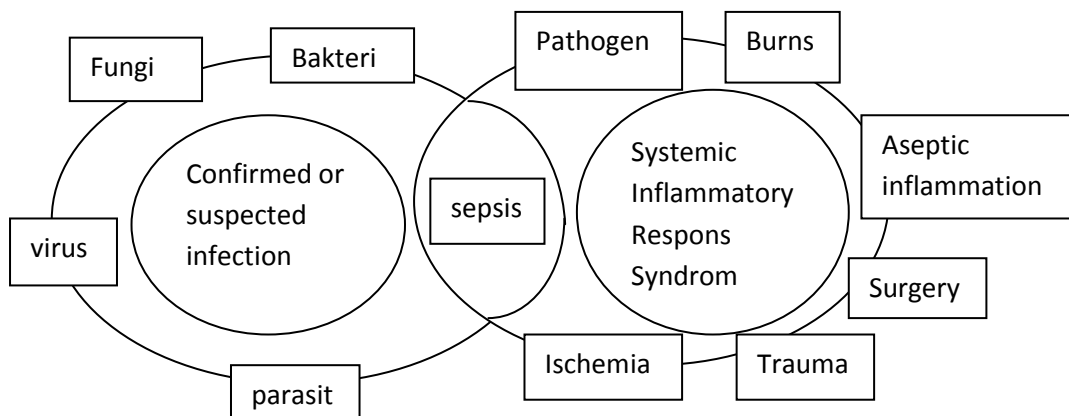
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi sepsis

Arti kata sepsis dalam bahasa Yunani adalah pembusukan. Menurut Kamus Kedokteran Dorland, sepsis adalah adanya mikroorganisme *pathogen* atau toksinnya di dalam darah atau jaringan lain. Dalam buku tersebut, sepsis juga bisa disebut sebagai septikemia. Septikemia merupakan penyakit sistemik yang disertai dengan adanya mikroorganisme dan toksinnya bertahan di dalam darah. Septikemia ini dapat disebut juga *blood poisoning*.¹² Bakteremia adalah semua kondisi dimana didaparkannya bakteri di dalam darah.¹³



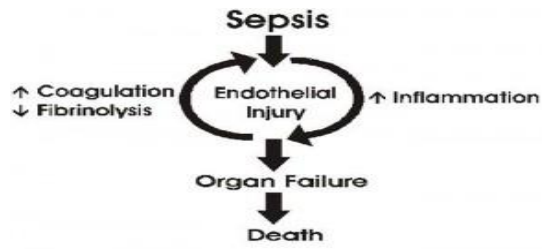
Gambar 1. Sepsis berkembang sebagai gabungan inflamasi sistemik dan infeksi⁵

Sepsis merupakan hasil interaksi diantara mikroorganisme dan produk mereka dengan *host factor* yang melepaskan suatu respon terhadapnya (sitokin

dan mediator lainnya). Respon *host* ini menginisiasi mekanisme perlindungan terhadap tubuh, akan tetapi dalam hal sepsis ini, respon tubuh yang diberikan sangat berlebihan, dengan efek yang negatif, yang dapat menimbulkan disfungsi organ dan tidak jarang pula menimbulkan suatu kematian. Amplitudo mekanisme perlindungan ini tergantung pada jumlah mikroorganisme yang menginvasi, tetapi sepertinya yang memiliki peran penting dalam hal ini adalah variasi genetik interindividual seseorang terhadap respon inflamasi.¹ Biasanya respon inflamasi tersebut muncul dengan adanya trauma, operasi, kulit yang terbakar, iskemi, inflamasi aseptik ataupun penyebab yang lain yang distimulasi oleh adanya bakteremia maupun penyebab infeksi yang lain. Jika ada replikasi mikroorganisme *pathogen* yang kemudian tersebar ke dalam darah dari sumber infeksi lokal maka disebut septikemia.⁵

2.1.2 Patofisiologi sepsis

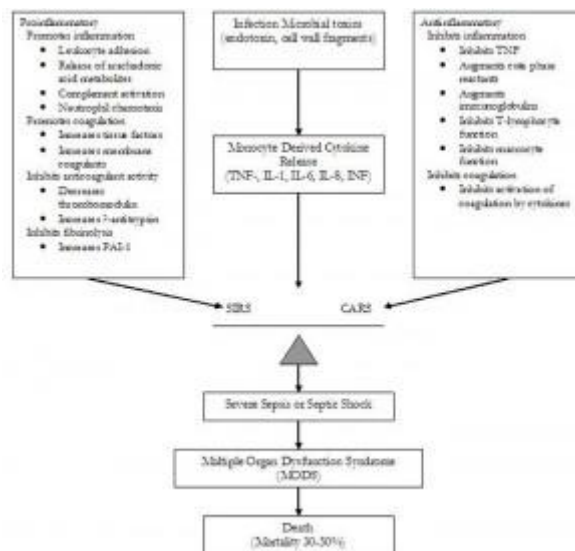
Stimulus untuk mengaktifkan respon *host* terhadap invasi mikroorganisme adalah adanya mikroorganisme itu sendiri maupun adanya produk yang mereka hasilkan: endotoksin (bakteri gram negatif), peptidoglikan, asam *lipoteicoic* (bakteri gram positif) atau toksin bakteri yang spesifik. Produk microbial ini mempromosikan macam-macam efek dan reaksi yang berbeda pada system tubuh. Dua perubahan penting yang dihasilkan adalah pelepasan sitokin dari sistem inflamatori dan abnormalitas koagulasi (aktivasi koagulasi, inhibisi fibrinolisis, aktivasi platelet).¹



Gambar 2. Patofisiologi sepsis¹

Perubahan-perubahan tersebut dihasilkan dari adanya kaskade inflamatori dan kaskade koagulasi.¹ Kaskade inflamasi diinisiasi oleh pelepasan sitokin, sedangkan kaskade koagulasi diinisiasi oleh adanya faktor *Hageman*.¹³

Sepsis muncul sebagai gejala klinis yang kompleks. Patogenesisnya disebabkan oleh adanya sitokin sebagai zat pro- dan anti- inflamasi sebagai respon tubuh terhadap suatu serangan mikroorganisme *pathogen*.⁵



Gambar 3. kaskade inflamatori⁴

Kaskade inflamatori mengilustrasikan keseimbangan antara kelompok *proinflammatory* (SIRS) dan *anti inflammatory* (CARS). TNF=*tumor necrosis factor*; IL=*interferon*; PAI=*plasminogen activator inhibitor*

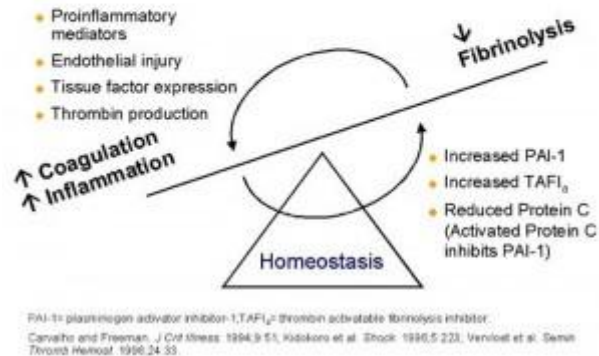
Sitokin proinflamasi diwakili oleh *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin (IL-1, IL6 dan IL-8) .Sitokin ini meningkatkan adhesi sel endotel leukosit, menginduksi pelepasan kedua protease dan metabolit asam arakidonat dan mengaktifkan kaskade koagulasi .

Sitokin anti-inflamasi yaitu IL-10, reseptor TNF dan *IL-1 reseptor antagonis* (IL-1 ra). Mereka menyediakan mekanisme umpan balik negatif untuk reaksi inflamasi dan koagulasi, mengenali kompensasi sindrom anti-inflamasi (CARS) dengan menghambat TNF, IL-6, limfosit-T dan fungsi makrofag, ketika mengaugmentasi aksi kedua reaktan fase akut dan imunoglobulin.

Jika terjadi ketidakseimbangan antara SIRS dan CARS, homeostasis akan terganggu. Jika SIRS lebih dominan, mungkin akan terjadi sepsis/sepsis berat/syok septic. Jika CARS lebih mendominasi, maka sistem kekebalan tubuh akan tertekan, yang akan mengakibatkan pasien rentan terhadap infeksi yang mengancam jiwa. Pada akhirnya, mungkin akan terjadi hipoperfungsi organ utama, hasil akhirnya adalah *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).

Dalam sepsis, mekanisme yang menjadi kunci terjadinya pathogenesis sepsis adalah inflamasi dan kelainan dari sistem koagulasi. Di sini yang dimaksud abnormalitas sistem koagulasi adalah adanya peningkatan koagulasi dan penurunan fibrinolisis.

Homeostasis Is Lost In Sepsis



Gambar 4. Sistem homeostasis yang terjadi pada sepsis¹

Tissue factor (TF), terpapar pada permukaan sel endotel setelah distimulasi oleh endotoksin atau mediator proinflamasi tertentu (termasuk TNF, IL-1, IL-6, trombosit mengaktifkan faktor-PAF dll) mengaktifkan jalur koagulasi ekstrinsik, sehingga terjadi pelepasan trombin dan konversi fibrinogen menjadi fibrin.

Adapun mekanisme antikoagulan yang memastikan pembatasan koagulasi, yaitu:

- a. Mekanisme antikoagulasi
 - *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI)
 - Antitrombin: membatasi aktivasi trombin dan faktor X
 - *Activated C-Protein*: blok regenerasi trombin

b. Mekanisme fibrinolitik

- *Tissue plasminogen activator* (t-PA): mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin, yang mengenali lisis bekuan fibrin yang stabil menjadi fragmen yang dapat larut
- *Activated C-Protein*: menghambat *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1) dan satu lagi inhibitor fibrinolisis, *thrombin fibrinolisis inhibitor activatable* (Tafi)

Pada sepsis, mekanisme antikoagulan dan profibrinolitik ini diatur untuk turun pada keadaan resultan prokoagulan.

Faktor-faktor yang terdapat dalam kaskade inflamatori maupun kaskade koagulasi akan saling berinteraksi. Interaksi ini akan menimbulkan lingkaran setan peradangan dan koagulasi, yang menyebabkan hipoperfusi organ, kegagalan organ dan akhirnya kematian.

Aktivasi komplemen, sistem kontak, PAF, metabolit asam arakidonat, *reactive oxygen species* (ROS), dan *nitrite oxide* (NO) juga berperan dalam mekanisme sepsis. Aktivasi komplemen dan adanya sistem kontak distimulasi oleh produk bakteri, seperti endotoksin. Faktor-faktor ini berperan dalam terjadinya syok septik.¹

Pada sepsis bakterial, manifestasi septikemia diakibatkan oleh adanya toksin bakteri, respon inang, maupun keduanya. Infeksi bakteri gram negatif

memberikan manifestasi septikemia melalui produk endotoksin yang dihasilkannya. Patofisiologi yang dihasilkan dari infeksi bakteri gram negatif ini adalah terjadinya vasodilatasi dan kenaikan permeabilitas membran, adanya aktivasi jalur komplemen, perdarahan intravaskular dan fibrinolisis yang diinisiasi faktor *Hageman*, maupun terjadinya demam yang diinisiasi oleh TNF. Pada akhirnya akan terjadi syok septik dimana akan dilepaskan molekul lain seperti ACTH, epinephrin, dan endorphin yang akan memperparah vasodilatasi dan hipotensi.

Bakteri gram positif tidak memiliki endotoksin. Manifestasi yang terjadi pada sepsis oleh bakteri ini disebabkan oleh adanya bakteri ini sendiri di dalam darah. Syok septik yang terjadi pada infeksi bakteri gram positif diakibatkan oleh adanya komponen spesifik eksotoksin. Beberapa peneliti lain menyimpulkan bahwa ada komponen dinding sel maupun *murein* bakteri gram positif yang dapat menggantikan endotoksin.¹³

2.1.3 Etiologi

Mikroorganisme penyebab sepsis dapat berupa bakteri, virus, jamur, maupun parasit.⁵ Pada 80% dari seluruh kasus, infeksi bakteri adalah penyebab terbanyak terjadinya sepsis dengan 50% diantaranya adalah bakteri gram positif.¹⁴ Pada penggunaan kateter, infeksi *Staphylococcus aureus* dan *staphylococci* koagulase negatif mulai meningkat. *S. aureus* resisten metisilin menjadi penyebab utama infeksi yang berhubungan dengan rumah sakit. Kasus yang berhubungan dengan infeksi *Clostridium difficile* juga mulai meningkat. Pada literatur lain,¹³

infeksi nosokomial maupun infeksi yang terdapat pada komunitas paling banyak disebabkan oleh gram negatif. *Eschericia coli* adalah yang terbanyak. Terbanyak kedua dan ketiga berturut-turut adalah *Klebsiella* dan *Pseudomonas*.

2.1.4 Patogenesis Sepsis

Seseorang dikatakan sepsis jika dalam gejala klinik yang dialaminya terdapat dua atau lebih tanda-tanda dari *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dengan suspek adanya infeksi. Sepsis berat didiagnosis jika terdapat minimal satu disfungsi dari organ tubuh. Syok septik didiagnosis jika pasien yang mengalami sepsis maupun sepsis berat tersebut juga mengalami hipotensi walaupun sudah diberikan resusitasi yang adekuat.^{5,15,16}

<i>Kriteria</i>	<i>Gejala</i>
SIRS	<p>Temperatur > 38⁰ C atau 36⁰C</p> <p>HR > 90 per menit</p> <p>RR > 20 per menit atau PaCO₂ < 4,27 kPa</p> <p>Leukosit > 12.000/mm³ atau < 4000/mm³ atau neutofil imatur > 10%</p>
Sepsis	SIRS dengan suspek infeksi
Sepsis Berat dan Septic Syok	<p>SBP ≤ 90mmHg atau MAP < 70 mmHg minimal selama 1 jam walaupun telah dilakukan resusitasi adekuat atau vasopresor</p> <p>Output urin < 0,5 ml/kg/jam untuk 1 jam walaupun telah diberikan resusitasi yang adekuat</p> <p>PaO₂/FiO₂ < 250 pada adanya kelainan organ atau kelainan system yang lain atau < 200 jika hanya paru yang mengalami disfungsi</p> <p>Penghitungan platelet < 80000/mm³ atau turun sebanyak 50% dari harga awal selama 3 hari</p> <p>Asidosis metabolik:</p> <p>pH < 7,30 atau defisit basa > 5,0 mmol/L</p> <p>Level laktat > 1,5 kali dari normal</p>

Tabel 1. Kriteria sepsis ^{15,16}

2.1.5 Epidemiologi

Sepsis berkaitan dengan suatu respon imun yang berlebihan yang dimiliki oleh tubuh terhadap suatu infeksi.¹ Pada tahun 2001, Angus et al. pernah menghitung bahwa 750.000 penduduk di Amerika menderita sepsis dan membunuh sedikitnya 215.000 orang tiap tahunnya.² Harrison et al. memperkirakan bahwa sepsis menyebabkan 30 sampai 50 kematian tiap 100.000 populasi.³ Kondisi ini menempatkan sepsis di ranking 10 besar penyakit yang menyebabkan kematian terbanyak di seluruh dunia.⁴ Menurut laporan kasus dari 15 *intensive care units* di USA dan Kanada, yaitu lebih dari 2.600 kasus, resiko kematian akibat sepsis akan naik dari 6 menjadi 10% setiap jam yang dilewati dari onset sepsis sampai dimulainya terapi antibiotik yang sesuai.

2.2 Prokalsitonin

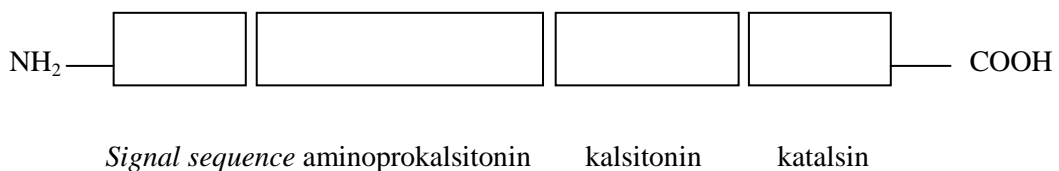
Prokalsitonin (PCT) adalah sebuah alat diagnostik untuk mengidentifikasi infeksi bakteri berat dan dapat diandalkan untuk mengindikasikan suatu komplikasi sekunder akibat inflamasi sistemik pada tubuh. Jumlah prokalsitonin meningkat dalam kasus sepsis ringan, sepsis berat, syok sepsis, maupun dalam suatu reaksi inflamasi sistemik berat yang lain. Prokalsitonin lebih dapat diandalkan untuk mengikuti perjalanan penyakit pasien dalam kondisi sepsis, sepsis berat, syok sepsis maupun suatu reaksi inflamasi sistemik berat yang lain jika dibandingkan dengan parameter lain, misalnya *C-Reactive Protein* (CRP), yang juga akan naik dalam kondisi tersebut.¹⁷

PCT dapat digunakan untuk membedakan suatu infeksi yang diakibatkan oleh bakteri dengan infeksi yang tidak diakibatkan oleh bakteri. PCT terutama diinduksi dengan jumlah yang banyak saat terjadi infeksi bakterial, akan tetapi konsentrasi PCT di dalam tubuh rendah pada inflamasi tipe lain, seperti infeksi virus, penyakit autoimun, penolakan tubuh terhadap transplantasi organ.^{17,18}

PCT sebagai sebuah parameter diukur dengan menggunakan alat ukur komersial (*BRAHMS, Henningsdorf, Germany*). Pengukuran ini menggunakan antibiotik yang terikat pada prokalsitonin, yaitu molekul rantai asam amino kalsin. PCT dapat diinduksi oleh adanya stimulus endotoksin bakteri, sitokin proinflamatori, dan kejadian pencetus kenaikan PCT seperti trauma dan syok kardiogenik.¹⁸

2.2.1 Biokimia dan sintesis

Prokalsitonin adalah suatu prekursor hormon kalsitonin. Diproduksi oleh gen *CALC-I* yang berlokasi pada kromosom 11, mRNA ditranslasikan menjadi preprokalsitonin yang akan dimodifikasi menjadi deretan asam amino.¹⁸ Prokalsitonin terdiri dari 116 protein asam amino dengan besar molekul 13 kDA. Prokalsitonin diproduksi di sel-sel neuroendrokin kelenjar tiroid, paru dan pankreas. Bentuk prokalsitonin terdiri dari tiga jenis molekul sebagai suatu prohormon, yaitu kalsitonin (32 asam amino), kalsin (21 asam amino), dan suatu fragmen *N-terminal* yang bernama aminoprokalsitonin (57 asam amino).¹⁶ Kadar PCT dalam darah akan naik 3 sampai 6 jam setelah terjadinya infeksi.¹⁸ Pada literatur lain, sintesis PCT dapat dideteksi dalam serum darah dalam waktu 4 jam. Kadar prokalsitonin akan mencapai puncaknya dalam waktu 12 sampai 48 jam dan akan menurun dalam 48 sampai 72 jam.^{15,16} Pada neonatus, kadar prokalsitonin akan meningkat secara fisiologis dan akan turun beberapa hari pertama setelah lahir jika tidak ditemukan infeksi.¹⁷



Gambar.5 Prokalsitonin¹⁶

PCT akan meningkat dalam suatu infeksi yang disebabkan oleh bakteri.^{17,18} Di sini makrofag akan mensintesis sitokin proinflamasi sebagai suatu respon adanya infeksi. Selain itu respon jaringan tubuh terhadap infeksi juga akan menstimulasi sintesis *tumor nekrosis factor* (TNF) yang nantinya akan diperlukan oleh jaringan tubuh untuk mensintesis PCT.¹⁹ TNF memiliki peran penting dalam terjadinya demam pada sepsis.¹³

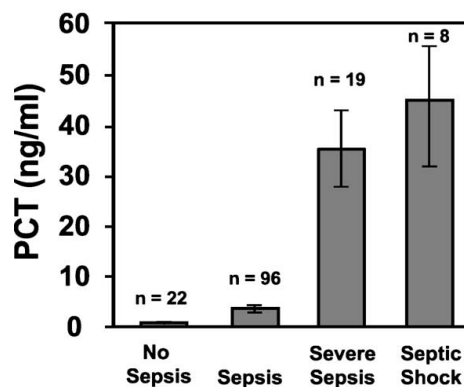
Penelitian yang ada menunjukkan bahwa prokalsitonin jarang meningkat pada infeksi yang disebabkan oleh virus murni. Hal ini diperkirakan diakibatkan oleh adanya stimulasi makrofag untuk mensintesis interferon alfa yang nantinya akan mencegah sintesis TNF.²⁰

2.2.2 *Cut-off* prokalsitonin

Cut-off prokalsitonin adalah suatu indikator dalam menentukan apakah seseorang dalam resiko rendah maupun tinggi mengalami sepsis. *Cut-off* prokalsitonin juga dapat digunakan sebagai indikator dalam pemberian antibiotik.

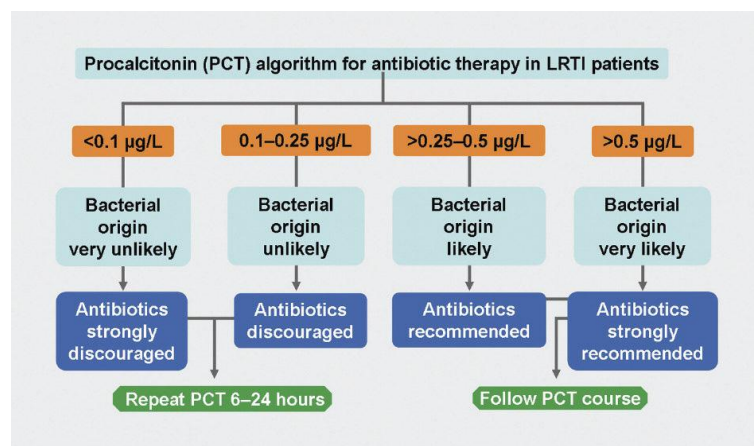
Pada keadaan normal kadar PCT dalam darah <1 ng/ml³¹, berdasarkan penelitian yang lain, kadar normal prokalsitonin pada individu sehat yang tidak terinfeksi adalah 0.033 ± 0.003 ng/ml.²¹ Jika terjadi inflamasi oleh bakteri kadar PCT selalu >2 ng/ml sedangkan pada infeksi virus kadar PCT <0,5 ng/ml.²²

Kadar prokalsitonin dalam darah tidak akan menunjukkan peningkatan yang berarti, jika yang terjadi hanya inflamasi sistemik. Nilai *cut-off* berdasarkan hal ini dapat digunakan untuk membedakan antara sepsis, sepsis berat, syok sepsis, maupun bukan sepsis. Kriteria ini dapat dilihat pada kriteria ACCP/SCCM.¹⁸



Gambar 6. Kriteria ACCP/SCCM¹⁸

Pada studi ProHOSP kadar PCT yang dapat digunakan sebagai indikator dalam menentukan pemberian antibiotik dalam kasus infeksi.⁵



Gambar 7. Studi ProHOSP⁵

Pembagian kategori yang digunakan adalah infeksi sangat bukan bakteri (PCT <0,1 ng/ml), infeksi bukan bakteri (PCT 0,1-0,25 ng/ml), infeksi bakteri (PCT >0,25-0,5 ng/ml), dan infeksi yang benar-benar disebabkan oleh bakteri (PCT >0,5 ng/ml). Pada infeksi yang bukan disebabkan oleh bakteri, antibiotik tidak disarankan diberikan. Kadar prokalsitonin akan diulang dalam waktu 6-24 jam setelah pemeriksaan pertama sebagai *follow up*. Pada infeksi bakterial disarankan pemberian antibiotik, dengan mengikuti kadar PCT setelah pemberian antibiotik.⁵ Pemberian terapi antibiotik yang sesuai akan menurunkan kadar prokalsitonin pada sepsis, tetapi pemberian antibiotik yang tidak sesuai akan menaikkan kadarnya.⁹

PCT akan meningkat pada trauma seiring dengan derajat keparahan luka. Kadar PCT akan naik sebanyak 5 ng/ml selama 2 minggu pasca operasi sebagai tanda adanya inflamasi yang akan mencapai puncaknya dalam 24 sampai 48 jam pertama. Pada pasien dengan *febrile neutropeni*, nilai PCT pada bakteremia gram negatif lebih tinggi dibandingkan dengan bakteremia gram positif.¹⁶

Pada penelitian pada bayi prematur, umur dan jenis kelamin tidak memiliki kaitan yang signifikan pada kenaikan kadar prokalsitonin pada sepsis.⁶ Dalam penelitian lain, tingkat invasi mikroorganisme pada sepsis memberikan korelasi yang seirama dengan kenaikan kadar prokalsitonin darah.^{7,8}

2.3 Kultur Darah

Mikroorganisme penyebab sepsis dapat berupa bakteri, virus, jamur, maupun parasit.¹⁸ Baku emas untuk menegakkan diagnosis sepsis adalah kultur darah.⁸ Bakteri yang paling banyak didapatkan dalam isolasi darah pasien sepsis adalah *basilus enteric* gram negatif, *coccus* pyogenik seperti, *staphylococcus*, *streptococcus*, dan *gonococcus*, dan beberapa jenis bakteri anaerob seperti *clostridia* dan *Bacteriodes*. *Community acquired bacterial septicemia* biasanya disebabkan oleh bakteri gram negatif, begitu pula dengan *hospital acquired bakteremia* (nosokomial) yang biasanya disebabkan oleh bakteri gram negatif bentuk batang. Bukan hanya gram negatif saja, bakteri gram positif juga dapat menyebabkan septikemia.¹⁷ Meskipun demikian, 30 sampai 50% pasien sepsis dijumpai hasil yang negatif pada kultur darahnya.⁶

Banyak mikroorganisme dapat tumbuh dalam suatu biakan di laboratorium, akan tetapi tidak semuanya dapat tumbuh. Bakteri adalah mikroba yang paling mudah tumbuh. Kebanyakan bakteri dapat dibiakkan pada media artifisial dalam waktu 24 sampai 72 jam pada suhu 35-37⁰C. Jamur dan virus memerlukan waktu yang lebih lama, biasanya beberapa hari sampai beberapa minggu untuk tumbuh. Virus juga membutuhkan media jaringan karena mereka tidak bisa tumbuh sendirian dalam media artifisial. Kebanyakan parasit tidak bisa dibiakkan dalam laboratorium. Untuk mengidentifikasinya, dilakukan pemeriksaan morfologi dan seringkali menggunakan tes serologi.¹⁷

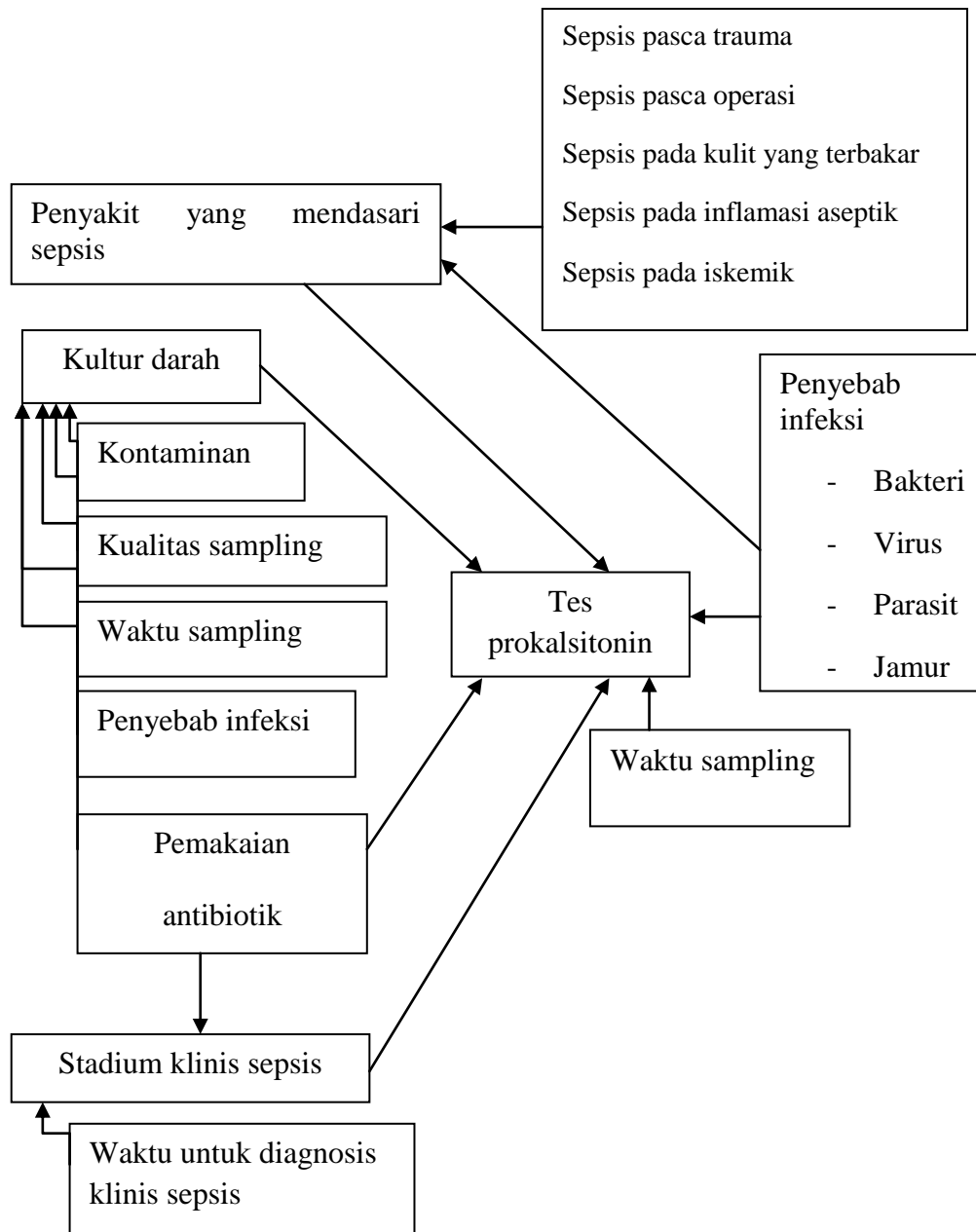
Spesimen diambil dari sumber infeksi. Jika mikroba *pathogen* tersebut labil, temperature dan waktu transport spesimen ke laboratorium sangat berperan besar dalam terjadinya hasil *false-negatif*. Hanya material yang steril saja yang dapat digunakan sebagai bahan kultur. Kontaminan yang seringkali membuat suatu spesimen tidak steril adalah kontaminan dari alat untuk mengambil spesimen maupun kontaminasi dari flora normal kulit seperti *Staphylococcus epidirmidis* dan *diphtheroid*. Hal ini akan menimbulkan hasil *false-positif*.¹⁷ Sedikitnya 3% dari kultur darah terkontaminasi.

Sistem deteksi kultur darah secara otomatis maupun semiotomatis telah diterapkan di berbagai laboratorium. Sistem ini mendeteksi produksi CO₂ bakteri atau turbiditas maupun untuk mengobservasi pertumbuhan koloni bakteri pada permukaan media agar. System deteksi yang paling otomatis adalah system BACTEC (*Becton Dickinson Instrument Systems, Sparks, MD*).³²

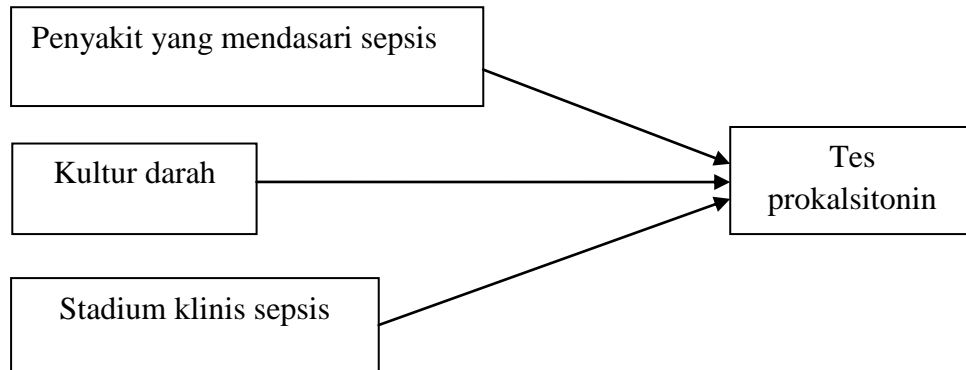
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka teori



3.2 Kerangka konsep



3.3 Hipotesis

Terdapat faktor yang berhubungan terhadap tes prokalsitonin pada sepsis dengan kultur darah.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang lingkup penelitian

Penelitian ini meliputi bidang Mikrobiologi Klinik.

4.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di RSUP Dr.Kariadi Semarang dan akan dilaksanakan pada bulan Maret – Juni tahun 2012.

4.3 Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan konsep rancangan penelitian kohort retrospektif.

4.4 Populasi dan sampel

4.4.1 Populasi target

Populasi target penelitian ini adalah rekam medis pasien klinis sepsis.

4.4.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah rekam medis pasien dengan klinis sepsis yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.4.3 Sampel

Sampel penelitian ini adalah rekam medis pasien dengan klinis sepsis yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang pada tahun 2011.

4.4.3.1 Kriteria inklusi

Kriteria inklusi sampel penelitian ini meliputi rekam medis pasien dengan klinis sepsis yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2011 yang melakukan tes prokalsitonin.

4.4.3.2 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi sampel penelitian ini meliputi rekam medis pasien klinis sepsis yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2011 yang tidak melakukan kultur darah.

4.4.4 Cara sampling

Penelitian ini menggunakan cara *consecutive sampling*, dimana pasien dengan kriteria inklusi akan dianalisis datanya.

4.4.5 Besar sampel

Penelitian ini menggunakan metode analitik multivariat regresi logistik, maka akan dilakukan pengambilan data dengan pendekatan *Role of thomb* dengan rumus: $N = (5 - 50) \times \text{jumlah variabel bebas yang diteliti}$. Karena variabel bebas yang diteliti 3, maka jumlah sampel yang akan diteliti $(5-50) \times 3 = 15 - 150$ sampel. Akan tetapi, karena penelitian ini masih tergolong baru di RSUP dr. Kariadi Semarang, maka akan digunakan seluruh sampel yang didapatkan.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah tes prokalsitonin.

4.5.2 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini meliputi penyakit yang mendasari sepsis, kultur darah, dan stadium klinis sepsis.

4.6 Definisi operasional

No.	Variabel	Unit	Skala
1.	Tes prokalsitonin	1. Kriteria RSUP dr. Kariadi Semarang	Nominal dikotom
	Tes prokalsitonin adalah tes yang digunakan sebagai parameter awal diagnosis sepsis. Penilaian akan dilakukan pada pasien klinis sepsis yang melakukan tes prokalsitonin yang nilainya akan diinterpretasikan menurut kriteria dari RSUP dr. Kariadi Semarang dan menurut kriteria proHOSP	Prokalsitonin positif (>2,00) Prokalsitonin negatif(<2,00)	
		2. Kriteria proHOSP Prokalsitonin positif (>0,5) Prokalsitonin negatif(<0,5)	

2.	Penyakit yang mendasari sepsis	Penyebab sepsis yang dimaksud adalah penyakit yang diderita oleh pasien klinis sepsis yang dicurigai sebagai sumber sepsis.	Infeksi bakteri	Nominal dikotom
		Semua penyakit yang ditemukan menjadi dasar sepsis akan dibagi menjadi penyakit yang penyebab infeksi adalah bakteri dan penyakit yang penyebab infeksi bukan bakteri.	Infeksi nonbakteri	
3.	Kultur darah	Kultur darah adalah digunakan untuk mendiagnosis sepsis. Akan didapatkan kelompok pasien klinis sepsis dengan kultur positif dan kultur negatif.	Kultur positif Kultur negatif	Nominal dikotom
5.	Stadium klinis sepsis	Stadium klinis sepsis subyek adalah tanda dan gejala klinis sepsis yang dimiliki oleh pasien yang akan dinilai berat ringannya. Berat ringan stadium klinis sepsis juga dapat diartikan sebagai berat ringannya invasi mikroorganisme pada pasien tersebut yang akan dinilai dengan kriteria sepsis ditemukan klinis SIRS dengan suspek infeksi, sepsis berat yaitu sepsis dengan disfungsi organ, dan syok septik yaitu sepsis berat dengan hipotensi walaupun telah dilakukan resusitasi adekuat.	Sepsis Sepsis berat Syok sepsis	Ordinal
		Penilaian berdasarkan hasil diagnosis akhir yang tertera pada rekam medis.		

4.7 Cara pengumpulan data

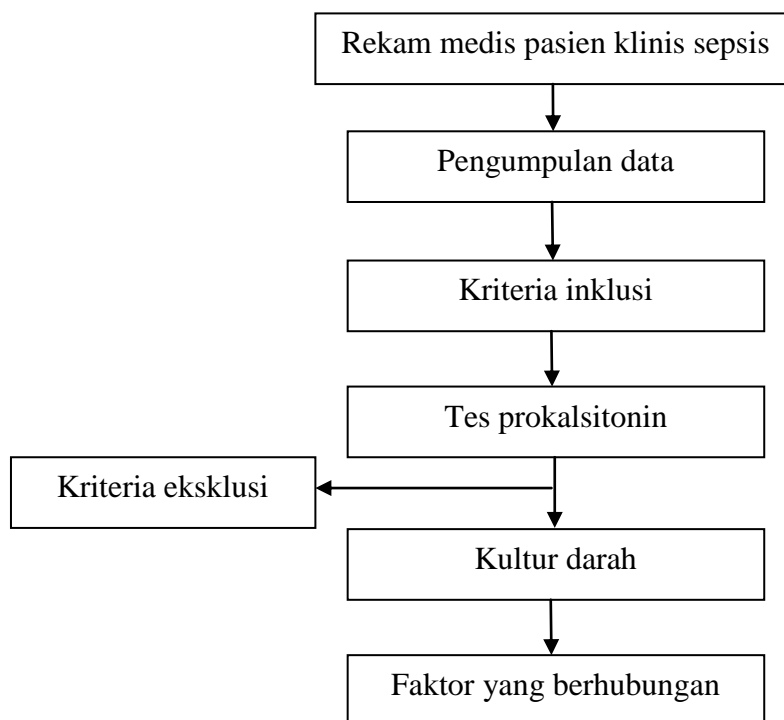
4.7.1 Jenis data

Data yang diambil adalah data sekunder.

4.7.2 Cara kerja

Data yang digunakan sebagai bahan penelitian diperoleh dari rekam medik pasien dengan klinis sepsis di RSUP dr. Kariadi Semarang. Pertama akan dicari terlebih dahulu data-data pasien klinis sepsis yang telah dilakukan tes prokalsitonin, lalu akan dicari pasien yang telah dikultur darah.

4.8 Alur Penelitian



4.9 Pengolahan dan Analisis Data

Sebelum dilakukan analisis data, data yang telah didapatkan sebelumnya akan diuji validasinya dan dikelompokkan sesuai kelompok tertentu. Data tersebut nantinya akan diolah dan dianalisis dengan program komputer *Microsoft SPSS 20*.

Penelitian ini menggunakan metode belah lintang. Untuk menganalisis hubungan antar variabel digunakan tabel *chi square*. Untuk menganalisis kekuatan hubungan antar variabel akan digunakan uji regresi logistik oleh karena penelitian ini menggunakan metode analitik multivariat. Variabel yang akan dimasukkan ke dalam analisis ini adalah variabel yang pada analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$.

Dari penelitian ini akan diperoleh hasil yang nilainya diperoleh dari besar sampel penelitian. Untuk mendapatkan hasil yang berasal juga dari nilai populasi, akan digunakan interval kepercayaan (IK) yang ditetapkan sebesar 95%. Selain IK, akan ditetapkan pula hipotesis nol dan batas kemaknaan.

4.10 Etika penelitian

Sebelum penelitian dilakukan, akan dimintakan terlebih dahulu *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KPEK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr. Kariadi Semarang. Penggunaan rekam medik akan dimintakan ijin kepada Manager Rekam Medik RSUP dr. Kariadi Semarang. Identitas pasien akan dirahasiakan dan tidak akan dipublikasikan.

4.11 Jadwal pengambilan data

September 2011-Februari 2012 : kegiatan pencarian pembimbing dan penyusunan proposal penelitian

Februari 2012 : ujian proposal penelitian

Maret-Mei 2012 : mulai pengumpulan data

Mei-Juni 2012 : pengolahan data dan pembuatan hasil penelitian

Juni 2012 : ujian hasil penelitian

BAB V
HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik sampel penelitian

Sampel penelitian yang digunakan adalah data pasien rawat inap RSUD dr. Kariadi Semarang pada bulan Mei – Desember 2011. Dari pengumpulan data, hanya 27 pasien yang diketahui sebagai suspek sepsis yang darahnya diuji prokalsitonin dan kultur darah.

Tabel 3. Frekuensi dan distribusi umur, jenis kelamin, dan kematian pada rekam medis pasien klinis sepsis

	Frekuensi	Persen
Umur	<1	2 7,4%
	1-10	4 14,8%
	11-20	3 11,1%
	21-30	0 0%
	31-40	0 0%
	41-50	5 18,5%
	51-60	5 18,5%
	61-70	6 22,2%
	71-80	1 3,7%
	81-90	1 3,7%

	Total	27	100%
	Laki-laki	12	44,4%
Jenis kelamin	Perempuan	15	55,6%
	Total	27	100%
	Ya	12	44,4%
Mati	Tidak	15	55,6%
	Total	27	100%

Pasien yang menjadi suspek sepsis terbanyak berada pada kelompok umur 61-70 tahun (22,2%). Sebanyak 44,4% pasien suspek sepsis tersebut adalah laki-laki dan sisanya (55,6%) adalah perempuan. Pasien suspek sepsis yang didapatkan meninggal walaupun telah dilakukan terapi sebanyak 44,4%, sedangkan pasien yang sembuh atau kondisinya mengalami perbaikan setelah dilakukan terapi sebanyak 55,6%.

5.2 Karakteristik faktor yang berhubungan

Tabel 4. Distribusi dan frekuensi tes prokalsitonin, kultur darah, penyakit yang mendasari sepsis, pemakaian antibiotik, stadium klinis sepsis dan jenis infeksi pada rekam medis pasien klinis sepsis

		Frekuensi	Persen
Tes prokalsitonin (RSUP dr. Kariadi)	Positif	15	55,6%
	Negatif	12	44,4%
	Total	27	100%
Tes prokalsitonin (proHOSP)	Positif	22	81,5%
	Negatif	5	18,5%
	Total	27	100%
Kultur darah	Positif	9	33,3%
	Negatif	18	66,7%
	Total	27	100%
Penyakit yang mendasari sepsis	CHF	1	3,7%
	Febril neutropeni	1	3,7%
	Hematemesis melena	1	3,7%
	Infeksi	3	11,1%
	Keganasan	2	7,4%
	Kejang demam	1	3,7%
	Pneumonia	7	25,9%

	Post operasi	8	29,6%
	SNH	3	11,1%
	Total	27	100%
Antibiotik (tes prokalsitonin)	Sebelum	23	85,2%
	Sesudah	4	14,8%
	Total	27	100%
Antibiotik (kultur darah)	Sebelum	23	85,2%
	Sesudah	4	14,8%
	Total	27	100%
Stadium klinis sepsis	Sepsis	14	51,9%%
	Syok septic	13	48,1%
	Total	27	100%
Penyebab infeksi	Bakteri	17	63%
	Bukan bakteri	10	37%
	Total	27	100%

Pada data yang telah dikumpulkan, didapatkan bahwa hasil tes prokalsitonin menurut kriteria RSUP dr. Kariadi Semarang diketahui positif (*cut-off* > 2,00) pada 55,6% pasien, sedangkan yang negatif (*cut-off* < 2,00) pada 44,4% pasien suspek sepsis. Berdasarkan cut-off kriteria proHOSP prokalsitonin positif (>0,5) ada 81,5% sedangkan yang negatif (<0,5) ada 18,5%. Selain itu juga diketahui bahwa 33,3% pasien suspek sepsis yang dikultur mendapatkan hasil

positif, sedangkan 66,7% lainnya negatif. Penyebab sepsis terbanyak pertama adalah pada kasus post operasi (29,6%) dan terbanyak kedua pada pneumonia (25,9%). Sebanyak 51,9% pasien suspek sepsis mengalami klinis sepsis, sedangkan 48,1% lainnya mengalami syok septik yang sebagian besar pada akhirnya dinyatakan meninggal yaitu 44,4% dari 27 pasien. Pada penggunaan antibiotik pasien suspek sepsis, didapatkan bahwa 85,2% pasien telah diberikan antibiotic sebelum dilakukan sampel untuk tes prokalsitonin, begitu pula pada pemberian antibiotik sebelum dilakukan sampel untuk kultur darah pada 85,2% pasien. Infeksi terbanyak disebabkan oleh infeksi bakteri (63%).

5.3 Hasil analisis bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui hubungan antarvariabel. Uji yang digunakan adalah *Pearson Chi Square Test*. *Pearson Chi Square Test* akan digunakan bilamana syaratnya terpenuhi, yaitu sel memiliki *expected count* kurang dari 5, maksimal 20% dari jumlah sel dengan skala pengukuran nominal atau ordinal. Jika syarat uji *Chi-square* tidak terpenuhi, maka digunakan *Fisher's Exact Test* untuk tabel 2x2, uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk tabel 2xK, atau penggabungan sel untuk tabel selain 2x2 dan 2xK. Variabel yang diuji disebut memiliki hubungan yang bermakna (signifikan) apabila nilai p didapatkan $< 0,05$.

Tabel 5. Distribusi frekuensi dan hubungan kultur darah dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria RSUP dr. Kariadi

Kultur darah	PCT				P
	Positif		Negatif		
	N	%	N	%	
Positif	6	40%	3	25,0%	0,683[€]
Negatif	9	60%	9	75,0%	
Total	15	100%	12	100%	

Keterangan, [€] : Fisher's exact test

Berdasarkan table di atas, hasil kultur darah positif dengan prokalsitonin positif adalah 33,3%, sedangkan hasil kultur darah negative dengan prokalsitonin positif adalah 66,7%. Hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin (p=0,683).

Tabel 6. Distribusi frekuensi dan hubungan kultur darah dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP

Kultur darah	PCT				P
	Positif		Negatif		
	N	%	N	%	
Positif	7	31,8%	2	40%	1,00[€]
Negatif	15	68,2%	3	60%	
Total	22	100%	5	100%	

Keterangan, [€] : Fisher's exact test

Berdasarkan table di atas, hasil kultur darah positif dengan prokalsitonin positif adalah 31,8%, sedangkan hasil kultur darah negative dengan prokalsitonin positif adalah 68,2%. Hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin ($p=1,00$).

Tabel 7. Distribusi frekuensi dan hubungan stadium sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria RSUP dr. Kariadi Semarang

Variabel bebas		Tes prokalsitonin				P
		Positif		Negatif		
		N	%	N	%	
Stadium	Sepsis	5	33,3%	9	75%	0,05[€]
sepsis	Syok septic	10	66,7%	3	25%	
	Total	15	100%	12	100%	

Keterangan, [€]: Fisher's exact test

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa dari rekam medis 66,7% pasien syok septic memiliki hasil tes prokalsitonin positif dan 33,3% diantara pasien sepsis juga memiliki hasil tes prokalsitonin positif. Stadium sepsis memiliki hubungan yang signifikan dengan hasil tes prokalsitonin ($p=0,05$).

Tabel 8. Distribusi frekuensi dan hubungan stadium sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP

Variabel bebas		Tes prokalsitonin				P
		Positif		Negatif		
		N	%	N	%	
Stadium sepsis	Sepsis	9	40,9%	5	100%	0,041[€]
	Syok septic	13	59,1%	0	0%	
	Total	22	100%	5	100%	

Keterangan, [€] : Fisher's exact test

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa dari rekam medis 51,9% pasien syok septic memiliki hasil tes prokalsitonin positif dan 40,9% diantara pasien sepsis juga memiliki hasil tes prokalsitonin positif. Stadium sepsis memiliki hubungan yang signifikan dengan hasil tes prokalsitonin ($p=0,041$).

Tabel 9. Distribusi frekuensi dan hubungan penyakit yang mendasari sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria RSUP dr. Kariadi Semarang

Variabel bebas			Tes prokalsitonin				P
			Positif		Negatif		
			N	%	N	%	
Penyakit yang mendasari sepsis	Bakteri	13	86,7%	4	33,3%	0,007[€]	
	Bukan bakteri	2	13,3%	8	66,7%		
	Total	15	100%	12	100%		

Keterangan, [€] : Fisher's exact test

Berdasarkan tabel di atas, semua hasil tes prokalsitonin positif dihasilkan oleh jenis infeksi yang berasal dari bakteri (86,7%). Pada hasil tes prokalsitonin negative, 33,3% diantaranya berasal oleh jenis infeksi dari bakteri, sedangkan 66,7% lainnya disebabkan oleh jenis infeksi mikroorganisme lain. Penyebab infeksi memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis (0,007) menurut kriteria yang dipakai di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Tabel 9. Distribusi frekuensi dan hubungan penyakit yang mendasari sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP

Variabel bebas			Tes prokalsitonin				P
			Positif		Negatif		
			N	%	N	%	
Penyakit yang mendasari sepsis	Bakteri	16	86,7%	1	33,3%	0,047^ε	
	Bukan bakteri	6	13,3%	4	66,7%		
	Total	22	100%	5	100%		

Keterangan, ^ε: Fisher's exact test

Berdasarkan tabel di atas, semua hasil tes prokalsitonin positif dihasilkan oleh jenis infeksi yang berasal dari bakteri (86,7%). Pada hasil tes prokalsitonin negative, 33,3% diantaranya berasal oleh jenis infeksi dari bakteri, sedangkan 66,7% lainnya disebabkan oleh jenis infeksi mikroorganisme lain. Penyebab infeksi memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis (0,047) menurut kriteria proHOSP.

5.4 Analisis Multivariat

Analisis multivariat digunakan untuk mengetahui kekuatan hubungan yang terbesar antar variable penelitian. Variable yang dapat dimasukkan ke dalam analisis multivariat adalah variable yang pada analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,05$. Digunakan regresi logistik dengan metode *backward*.

Tabel 11. Regresi logistik pada hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	stadium(1)	-.741	1.061	.487	1	.485	.477	.060	3.817
	peny.seps(1)	2.160	1.112	3.776	1	.052	8.672	.982	76.605
	Constant	-.734	1.212	.367	1	.545	.480		
Step 2 ^a	peny.seps(1)	2.565	.976	6.911	1	.009	13.000	1.921	87.990
	Constant	-1.386	.791	3.075	1	.080	.250		

Tabel 12. Regresi logistik pada hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	stadium(1)	-19.955	11050.281	.000	1	.999	.000	.000	.
	peny.seps(1)	1.163	1.304	.796	1	.372	3.200	.248	41.208
	Constant	20.179	11050.281	.000	1	.999	580016470.002		
Step 2 ^a	stadium(1)	-20.615	11147.524	.000	1	.999	.000	.000	.
	Constant	21.203	11147.524	.000	1	.998	1615474916.953		

Berdasarkan kedua tabel di atas, yaitu tabel 11 dan 12, variable yang dimasukkan ke dalam analisis multivariate adalah penyakit yang mendasari sepsis dan stadium klinis sepsis. Variabel yang memiliki kekuatan hubungan terbesar dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang adalah penyakit yang mendasari sepsis (tabel 11). Tidak ada variable yang memiliki kekuatan hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP (tabel 12).

BAB VI

PEMBAHASAN

Hubungan hasil kultur darah dengan hasil tes prokalsitonin

Peneliti belum menemukan jurnal penelitian yang memuat mengenai hubungan berbagai faktor dengan tes prokalsitonin masing-masing pada sepsis dengan hasil kultur positif maupun pada sepsis dengan hasil kultur darah negatif. Hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria dr. Kariadi Semarang ($p=0,638$) maupun menurut kriteria proHOSP ($p=1,00$). Jika kultur darah positif, sudah berarti bahwa mikroorganisme penyebab sepsis adalah bakteri. Pada beberapa penelitian, bakteri memiliki hubungan dengan kenaikan nilai prokalsitonin. Akan tetapi, pada 30 sampai 50% pasien, bakteri penyebab sepsis tidak dapat diidentifikasi.⁶ Hal tersebut dikarenakan adanya pemberian antibiotic empirik sebagai terapi yang pertama kali diberikan pada *golden hour* sepsis.¹⁵ Hasil penelitian yang tidak signifikan ini mungkin dikarenakan adanya pemberian antibiotik sebelum dilakukannya pengambilan sampel untuk kultur darah.⁹ Selain itu, perbedaan waktu untuk pengambilan sampel untuk kultur darah dan tes prokalsitonin juga memiliki peran. Untuk kultur darah sendiri, kualitas sampling darah, yaitu cara dan metode yang digunakan, maupun kontaminan memiliki peran dalam terjadinya hasil kultur darah positif maupun negatif palsu.¹⁷ Menurut *guideline surviving sepsis campaign*,

kultur darah masih direkomendasikan untuk menegakkan diagnosis sepsis.²⁴ Dengan kultur darah ini diharapkan ditemukan bakteri penyebab sepsis dalam darah. Akan tetapi, kultur dari organ atau tempat yang dicurigai sebagai sumber infeksi pada sepsis juga tetap harus dilakukan. Hal ini membantu penegakkan sepsis apabila dalam kultur darah tidak ditemukan bakteri penyebab sepsis. Pada penelitian ini hanya diambil sampel yang berasal dari kultur darah saja, sehingga data yang menyatakan tentang keberadaan bakteri penyebab sepsis kurang diketahui. Ini dikarenakan tidak didukungnya hasil kultur darah oleh hasil kultur dari daerah yang diduga sebagai penyebab infeksi.

Hubungan stadium sepsis dengan hasil tes prokalsitonin

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara stadium sepsis (sepsis dan syok septic) dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang ($p=0,05$) maupun menurut kriteria proHOSP ($p=0,041$). Berdasarkan *review article* oleh M. Meissner, salah satu fungsi klinis prokalsitonin adalah untuk mengetahui derajat keparahan sepsis yaitu sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis).¹⁸ Dalam penelitiannya, M. Meissner menggunakan 145 sampel darah pasien suspek sepsis. Meissner mendapatkan bahwa 22 pasien tidak sepsis, 96 sepsis, 19 sepsis berat, dan 8 syok septic. Kadar prokalsitonin tertinggi ditemukan pada pasien dengan syok septic. Semakin berat berat derajat sepsis maka semakin berat

kenaikan prokalsitonin dalam darah. Menurut kriteria yang digunakan pada studi proHOSP sendiri kenaikan prokalsitonin dalam darah sebanyak 0,5 sudah menunjukkan adanya infeksi bakteri.⁵ Di sini penggunaan antibiotik diperbolehkan. Akan tetapi jika nilai prokalsitonin < 0,5 maka infeksi yang ada diperoleh dari mikroorganisme bukan bakteri (virus, jamur, parasit).

Hubungan penyakit penyebab sepsis dengan tes prokalsitonin

Penyebab sepsis ada bermacam-macam, yang muncul oleh adanya gabungan infeksi dan inflamasi sistemik.⁵ Menurut penelitian sebelumnya, sepsis dapat terjadi pasca operasi, politrauma, heat shock, luka bakar, syok kardiogenik, dan inflamasi sistemik berat. Pada akhirnya sepsis dapat mengakibatkan sindrom disfungsi organ sekunder sampai multiple (MODS) yang berujung kematian. Pada kasus-kasus tersebut, kadar prokalsitonin dalam darah akan meningkat.⁵ Pada penelitian ini ditemukan bahwa sepsis banyak yang terjadi pasca operasi (29,6%). Selain itu, juga ditemukan banyak pasien sepsis yang mengidap pneumonia (25,9%). Menurut penelitian Alexander Novotny, dkk 71% pasien bisa meninggal oleh komplikasi sepsis pasca operasi.²⁵ Senada dengan komplikasi sepsis pasca operasi, komplikasi sepsis yang diakibatkan oleh pneumonia yang berakibat kematian juga dapat diprediksi dengan tes prokalsitonin. Semakin tinggi kenaikan prokalsitonin dalam darah semakin letal akibat yang dihasilkan. Pneumonia sendiri dapat disebabkan oleh invasi virus

maupun bakteri.¹⁷ Pada pneumonia yang disebabkan oleh bakteri nilai prokalsitoninnya lebih tinggi dibandingkan dengan pneumonia oleh virus. Pada pneumonia, banyak pasien yang hasil kulturnya negative, terutama pada kasus *hospital acquired pneumoni* (HAP).²⁶ Oleh karena itu, pada penelitian ini kasus pneumonia hanya ditemukan pada sepsis yang hasil kultur darahnya negative.

Pada penelitian ini penyakit yang mendasari sepsis dibagi berdasarkan jenis infeksi, yaitu infeksi bakteri dan bukan bakteri. Yang dimaksud bukan bakteri di sini adalah mikroorganisme selain bakteri, yaitu virus, jamur, dan parasit. Penelitian ini menunjukkan bahwa penyakit yang mendasari sepsis memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang ($p=0,007$). Penyakit yang mendasari sepsis berdasarkan jenis infeksi juga memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP ($p=0,047$). Hasil penelitian ini senada dengan penelitian lain yang telah dilakukan sebelumnya. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa sepsis yang disebabkan oleh infeksi bakteri menyebabkan kenaikan nilai prokalsitonin dalam darah lebih tinggi dibandingkan kenaikan nilai prokalsitonin oleh infeksi bukan bakteri.^{17,18} Pada penelitian tersebut yang dibandingkan dengan infeksi bakteri adalah infeksi virus. Kadar prokalsitonin akan mencapai puncaknya dalam waktu 12 sampai 48 jam dan akan menurun dalam 48 sampai 72 jam mengikuti berat ringannya infeksi.^{15,16}

Berdasarkan hasil analisis multivariat, penyakit yang mendasari sepsis berdasarkan jenis infeksiya memiliki kekuatan hubungan yang besar dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang. Hal ini senada dengan penelitian Christie Ayudiatama mengenai cut off prokalsitonin di RSUP dr. Kariadi Semarang.²⁷ Di sini pasien didiagnosis sepsis jika nilai prokalsitonin dalam darah >2,00.

Keterbatasan penelitian

Beberapa keterbatasan pada penelitian ini adalah:

2. Keterbatasan sampel karena tes prokalsitonin sebagai salah satu metode untuk mendeteksi sepsis masih kurang digunakan di RSUP dr. Kariadi sebagai tempat pengambilan sampel penelitian.
3. Keterbatasan pembacaan data rekam medis karena tulisan yang agak sulit dibaca sehingga mungkin saja ada kesalahan dalam pembacaan data.
4. Keterbatasan metode retrospektif yang digunakan dalam penelitian ini sehingga peneliti tidak bisa mengikuti perkembangan keadaan klinis sepsis. Waktu pengambilan sampel darah untuk tes prokalsitonin dan kultur darah sebagai data penelitian juga tidak bisa sesuai dengan prosedur yang diinginkan oleh peneliti, yaitu beberapa jam pertama saat pasien menunjukkan tanda klinis suspek sepsis. Pada penelitian ini waktu untuk pengambilan sampel darah untuk tes prokalsitonin maupun kultur darah adalah bervariasi. Hanya bisa ditentukan faktor yang berhubungan

dengan keadaan klinis pasien yang mempengaruhi tes prokalsitonin, sedangkan faktor yang berhubungan dengan waktu tidak bisa ditentukan.

5. Keterbatasan kualitas sampling kultur darah. Yang dimaksud kualitas sampling darah di sini adalah volume sampel yang diambil dan cara pengambilan sampel. Peneliti tidak mengetahui apakah kualitas sampling yang dihasilkan baik atau tidak karena penggunaan metode retrospektif sehingga peneliti tidak bisa mengawasi langsung pengambilan sampel darah tersebut.
6. Keterbatasan spesifikasi dalam pemilihan kasus sepsis. Oleh karena jumlah sampel sedikit sedangkan kasus penyebab sepsis bervariasi, maka peneliti menggunakan semua sampel yang masuk dalam kriteria inklusi. Padahal, pada penelitian-penelitian yang sebelumnya, digunakan sampel sepsis yang spesifik berdasarkan penyakit penyebabnya.
7. Keterbatasan data kultur yang diambil. Pada penelitian ini yang diambil datanya adalah kultur darah dengan alasan kultur darah sebagai baku emas diagnosis sepsis. Akan tetapi tidak semua mikroorganisme penyebab sepsis terdapat di darah, mungkin bakteri tersebut masih terdapat di *port d'entre* dan belum menyebar ke darah yang seharusnya dapat diketahui dengan hasil kultur yang lain (kultur urin, kultur sputum, dan sebagainya).
8. Keterbatasan waktu dan biaya sehingga tidak dapat dilakukannya penelitian prospektif untuk mendapatkan data penelitian yang lebih baik.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang maupun kriteria proHOSP.
2. Stadium klinis sepsis dan penyakit yang mendasari sepsis berdasarkan jenis infeksiya memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang maupun kriteria proHOSP.
3. Pada kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang, penyakit yang mendasari sepsis memiliki hubungan terbesar dengan hasil tes prokalsitonin, sedangkan pada kriteria proHOSP, tidak ada variabel yang memiliki kekuatan hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin menurut analisis multivariat.

Saran

Saran peneliti untuk penelitian-penelitian selanjutnya adalah perlu penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis dengan jumlah sampel yang memadai. Selain itu, data sampel yang dipakai tidak hanya memakai hasil kultur darah saja, tetapi juga berasal dari hasil kultur lain. Metode yang digunakan dalam penelitian disarankan memakai metode prospektif. Kriteria penelitian yang digunakan juga disarankan lebih spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sandesc, Dorel. Sepsis: A Review (I) [Internet]. 2003 [cited 2012 Feb 15]. Available from: <http://www.tmj.ro/article.php?art=8796724784124427#abstract>
2. Angus, D.C. et al. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 29:1303-1310.
3. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC case mix programme database. *Crit Care* [Internet]. 2006 [cited 2012 feb 16;10(2):R42. Available from: PubMed
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 [cited 2012 Feb 16;348:1546-54]. Available from: PubMed
5. Soreng, Katherine, Ph.D., Levy, Roma, M.S. Procalcitonin: an Emerging Biomarker of Bacterial Sepsis. *Clinical Microbiology Newsletter* [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 30;33(22):171-178]. Available from: ScienceDirect
6. Alexander Lapillonne et al. Lack of Specificity of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Premature Infants. *The Lancet* [Internet]. 1998 [cited 2012 Feb 9; 351(9110):1211-1212]. Available from: google
7. M. Assicot, PhD et al. High Serum Procalcitonin Concentration and Infection. *The Lancet* [Internet]. 1993 [cited 2012 Feb 9;341(8844):515-518]. Available from: google
8. Jose R Fioretto et al. Interleukin-6 and Procalcitonin in Children with Sepsis and Septic Shock. *Cytokine* [Internet]. 2008 [cited 2012 Feb 9;43:160-164]. Available from: ScienceDirect

9. Christ-Crain, M. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiration tract infection: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2008;363:600-607.
10. Koneman, W. Elmer, Allen, D. Stephen, Janda, M. William, Schreckenberger, C. Paul, Winn, C. Washington, Jr. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 1992. USA: Lippincot.
11. Bernard, G.R. et al. 2001. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Eng. J. med.* 344:699-709.
12. Dorland, W.A. Newman. *Kamus Kedokteran Dorland*. Jakarta: ECG. 2002.
13. Schaechter, M., Medoff, G., Schlessinger, D. *Mechanism of Microbial Disease*. United States of America: Williams & Wilkins. 1989.
14. Weber, S.U. et al. Induction of Bim and Bid gene expression during accelerated apoptosis in severe sepsis. 2008.
15. Raghavan, Murugan, E. Marik, Paul. Management of sepsis during the early 'golden hours'. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 30;31(2):185-199]. Available from: ScienceDirect
16. E.D., Carrol et al. Review: Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agent* [Internet]. 2002 [cited 2011 Nov 30;20:1-9]. Available from: ScienceDirect
17. Meissner, Michael. Procalcitonin (PCT) a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects [Internet]. 2002 [cited 2012 Jan 10]. Available from: <http://www.dvd-copy.com/books/medical/>
18. Meissner, Michael. Review article Pathobiochemicemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2002 [cited 2011 Nov 30;323:17-19]. Available from: ScienceDirect

19. Gilbert, David N. Minireview use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Jurnal of clinical microbiology* 2010;48(7):2325-2329.
20. Lee, Y. M., N. Miyahara, K. Takeda et al. 2008. IFN-gamma production during initial infection determines the outcome of reinfection with respiratory syncytial virus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 117:208-218.
21. Becker, K. L., E. S. Nylen et al. 2004. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precusores. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89:1512-1525.
22. Bohuon, C. Biochemictry of the calcitonin gene: discovery of procalcitonin as a remarkable marker of bacterial diseases, new data and trends. 2002:2-3.
23. Saeed, K., Dryden, M. et al. 2010. Reduction in antibiotic use trough procalcitonin testing in patients in the medical admission unit or intensive care unit with suspicion of infection. *J. Hosp. Infection* 2011;78:289-292.
24. Dellinger, R. Phillip et al. 2008. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Available from: www.survivingsepsis.org
25. Novotny, Alexander et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. 2006. *Am. J. Surgery* 2007;194:35-39.
26. T. Huang, David, A. Weissfeld, Lisa et al. 2008. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia.
27. Ayudiatama, Christie. 2012. Tes diagnosis prokalsitonin dibandingkan dengan kultur darah sebagai baku emas diagnosis sepsis bacterial di RSUP dr. Kariadi.

LAMPIRAN 1

1. Stadium klinis sepsis – PCT RSUP dr. Kariadi

stadium * pct Crosstabulation

		pct		Total	
		negatif	Positif		
stadium	sepsis	Count	9	5	14
		% within pct	75.0%	33.3%	51.9%
	syok septik	Count	3	10	13
		% within pct	25.0%	66.7%	48.1%
Total		Count	12	15	27
		% within pct	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.636 ^a	1	.031		
Continuity Correction ^b	3.117	1	.077		
Likelihood Ratio	4.801	1	.028		
Fisher's Exact Test				.054	.038
N of Valid Cases	27				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.78.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for stadium (sepsis / syok septik)	6.000	1.106	32.552
For cohort pct = negatif	2.786	.959	8.093
For cohort pct = Positif	.464	.216	.996
N of Valid Cases	27		

2. Stadium klinis sepsis – PROhosp

stadium * PROhosp Crosstabulation

		PROHOSP		Total	
		negatif	positif		
stadium	sepsis	Count	5	9	14
		% within Predicted probability	100.0%	40.9%	51.9%
	syok septik	Count	0	13	13
		% within Predicted probability	0.0%	59.1%	48.1%
Total		Count	5	22	27
		% within Predicted probability	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.698 ^a	1	.017		
Continuity Correction ^b	3.577	1	.059		
Likelihood Ratio	7.626	1	.006		
Fisher's Exact Test				.041	.025
N of Valid Cases	27				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.41.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Predicted probability = positif	.643	.435	.950
N of Valid Cases	27		

3. Kultur – PCT PROHOSP

Crosstab

		PROHOSP		Total	
		negatif	positif		
kultur	negatif	Count	3	15	18
		% within Predicted probability	60.0%	68.2%	66.7%
	positif	Count	2	7	9
		% within Predicted probability	40.0%	31.8%	33.3%
Total		Count	5	22	27
		% within Predicted probability	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.123 ^a	1	.726		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.120	1	.729		
Fisher's Exact Test				1.000	.553
N of Valid Cases	27				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.67.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for kultur (negatif / positif)	.700	.095	5.180
For cohort Predicted probability = negatif	.750	.151	3.716
For cohort Predicted probability = positif	1.071	.714	1.608
N of Valid Cases	27		

4. Kultur – PCT RSUP dr. Kariadi

Crosstab

		Pct		Total	
		negatif	Positif		
kultur	negatif	Count	9	9	18
		% within pct	75.0%	60.0%	66.7%
	positif	Count	3	6	9
		% within pct	25.0%	40.0%	33.3%
Total		Count	12	15	27
		% within pct	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.675 ^a	1	.411		
Continuity Correction ^b	.169	1	.681		
Likelihood Ratio	.685	1	.408		
Fisher's Exact Test				.683	.343
N of Valid Cases	27				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for kultur (negatif / positif)	2.000	.378	10.578
For cohort pct = negatif	1.500	.534	4.214
For cohort pct = Positif	.750	.390	1.441
N of Valid Cases	27		

5. Penyakit yang mendasari sepsis * PROHOSP

Crosstab

			PROHOSP		Total
			negatif	positif	
peny.seps	bakteri	Count	1	16	17
		% within Predicted probability	20.0%	72.7%	63.0%
	nonbakteri	Count	4	6	10
		% within Predicted probability	80.0%	27.3%	37.0%
Total	Count	5	22	27	
	% within Predicted probability	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.857 ^a	1	.028		
Continuity Correction ^b	2.859	1	.091		
Likelihood Ratio	4.808	1	.028		
Fisher's Exact Test				.047	.047
N of Valid Cases	27				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.85.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for peny.seps (bakteri / nonbakteri)	.094	.009	1.017
For cohort Predicted probability = negatif	.147	.019	1.139
For cohort Predicted probability = positif	1.569	.933	2.638
N of Valid Cases	27		

6. Penyakit yang mendasari sepsis – PCT dr. Kariadi

Crosstab

			pct		Total
			negatif	Positif	
peny.seps	bakteri	Count	4	13	17
		% within pct	33.3%	86.7%	63.0%
	nonbakteri	Count	8	2	10
		% within pct	66.7%	13.3%	37.0%
Total	Count	12	15	27	
	% within pct	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.132 ^a	1	.004		
Continuity Correction ^b	6.006	1	.014		
Likelihood Ratio	8.538	1	.003		
Fisher's Exact Test				.007	.007
N of Valid Cases	27				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.44.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for peny.seps (bakteri / nonbakteri)	.077	.011	.521
For cohort pct = negatif	.294	.118	.732
For cohort pct = Positif	3.824	1.077	13.579
N of Valid Cases	27		

7. Logistic Regression PCT PROHOSP

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
Negative	0
Positif	1

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding
			(1)
peny.seps	bakteri	17	1.000
	nonbakte	10	.000
stadium	sepsis	14	1.000
	syok sep	13	.000

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	.000	2	1.000
2	.000	0	.

Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

		Predicted probability = negatif		Predicted probability = positif		Total
		Observed	Expected	Observed	Expected	
Step 1	1	4	4.000	5	5.000	9
	2	1	1.000	4	4.000	5
	3	0	.000	1	1.000	1
	4	0	.000	12	12.000	12
Step 2	1	5	5.000	9	9.000	14
	2	0	.000	13	13.000	13

Classification Table^a

	Observed	Predicted			
		Predicted probability		Percentage Correct	
		negatif	positif		
Step 1	Predicted probability	negatif	0	5	.0
		positif	0	22	100.0
	Overall Percentage				81.5
Step 2	Predicted probability	negatif	0	5	.0
		positif	0	22	100.0
	Overall Percentage				81.5

a. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wal	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
							Step 1 ^a	stadium(1)
	peny.seps(1)	1.163	1.304	.796	1	.372	3.200	.248 41.208
	Constant	20.179	11050.281	.000	1	.999	580016470.002	
Step 2 ^a	stadium(1)	-20.615	11147.524	.000	1	.999	.000	.000 .
	Constant	21.203	11147.524	.000	1	.998	1615474916.953	

a. Variable(s) entered on step 1: stadium, peny.seps.

8. Logistic Regression PCT RSUP dr. Kariadi

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
negatif	0
Positif	1

Categorical Variables Codings

Frequency	Parameter coding

		(1)	
peny.seps	bakteri	17	1.000
	nonbakte	10	.000
stadium	sepsis	14	1.000
	syok sep	13	.000

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	.708	2	.702
2	.000	0	.

Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

		pct = negatif		pct = Positif		Total
		Observed	Expected	Observed	Expected	
Step 1	1	7	7.324	2	1.676	9
	2	1	.676	0	.324	1
	3	2	1.676	3	3.324	5
	4	2	2.324	10	9.676	12
Step 2	1	8	8.000	2	2.000	10
	2	4	4.000	13	13.000	17

Classification Table^a

	Observed	Predicted		
		pct		Percentage Correct
		negatif	Positif	
Step 1	pct negatif	8	4	66.7
	pct Positif	2	13	86.7
	Overall Percentage			77.8
Step 2	pct negatif	8	4	66.7
	pct Positif	2	13	86.7
	Overall Percentage			77.8

a. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper

Step 1 ^a	stadium(1)	-.741	1.061	.487	1	.485	.477	.060	3.817
	peny.seps(1)	2.160	1.112	3.776	1	.052	8.672	.982	76.605
	Constant	-.734	1.212	.367	1	.545	.480		
Step 2 ^a	peny.seps(1)	2.565	.976	6.911	1	.009	13.000	1.921	87.990
	Constant	-1.386	.791	3.075	1	.080	.250		

a. Variable(s) entered on step 1: stadium, peny.seps.

Lampiran 4. Ethical clearance

	KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3 Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905	
---	---	---

ETHICAL CLEARANCE
No. 118/EC/FK/RSDK/2012

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN
Penelitian dengan judul :

**FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PROKALSTONIN PADA
SEPSIS DENGAN KULTUR POSITIF (STUDI KASUS DI
RSUP DR. KARIADI SEMARANG)**

Peneliti Utama : Putu Frisca Dewi Saraswati

Pembimbing : dr. Musrichan, M.PH.,PMK., Sp.PD

Penelitian : Dilaksanakan di Instalasi Rekam Medik RSUP
Dr. Kariadi Semarang

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang
dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik
Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004.

Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui
dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.

 Fakultas Kedokteran Undip Dekan dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR(K) NIP. 19560806 198503 2 001	<p>Semarang, 18 April 2012 Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi</p>  Sekretaris Prof. dr. Siti Fatimah Muis, M.Sc, Sp.GK NIP. 13036806700
---	---

Lampiran 7. Identitas mahasiswa

Identitas

Nama : Putu Frisca Dewi Saraswati
NIM : G2A 008 146
Tempat/tanggal lahir : Kudus, 1 November 1990
Jenis kelamin : Perempuan
Alamat : Graha Wahid-Florida A 12a Semarang
Nomor Telpun : -
Nomor HP : 0817223758
e-mail : frisca.dewi@gmail.com

Riwayat Pendidikan Formal

1. SD : SD Cahaya Nur Kudus Lulus tahun 2002
2. SMP : SMP 1 Kudus Lulus tahun 2005
3. SMA : SMA 1 Kudus Lulus tahun 2008
4. FK UNDIP : Masuk tahun 2008