

DAFTAR PUSTAKA

1. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Pierrakos and Vincent Critical Care*. 2010; 14: R15.
2. Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Characteristics of serum endocan levels in infection. *Plos One*. 2015; 10(4): e0123358.
3. Gotts JE, Mathay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016; 353:i1585.
4. Pramod J, Singh A. Departement of Pulmonary Medicine Christian Medical College and Hospital. India. doi:10.1016/j.amjmed.2007.12.009
5. Biron BM, Ayala A, Neira JLL. Biomarker for sepsis: what is and what might be?. *Biomarker Insights*. 2015; 10(S4): 7-17.
6. Hartina M, Rahayu TE. Endotel glycocalyx: filter pada dinding pembuluh darah. Universitas Padjajaran. 2017; 35(2): 111-8.
7. Caires NDF, et al. Endocan, sepsis, pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *BMC*. 2018; 22:280.
8. Pauly D, et al. Endothelial cell specific molecule-1/endocan: diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. *Journal of Critical Care*. 2016; 31: 68-75.
9. Wardi M, Teleb M, Said S. Endocan: a review of promising sepsis marker affecting disease activity and outcome. *Med Sci Rev*. 2014; 1: 28-33.
10. Lipinska GM. Endothelium as a part of septic multiple organ dysfunction syndrome (mods)-is endocan an answer?. *Clin Cell Immunol*. 2015; 6: 304.
11. Afsar B, Takir M, Kostek O, Covic A, Kanbay M. Endocan: a new molecule playing a role in the development of hypertension and chronic kidney disease. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014; 16(12): 914-6.
12. Stephane S, Claude AM, Dominique D, Philippe L, Maryse D. Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther*. 2010; 2: 047-052.

13. Yang J, Yang Q, Yu S, Zhang X. Endocan: a new marker for cancer and a target for cancer therapy. *Biomedical reports*. 2015; 3: 279-283.
14. Xing K, Murthy S, Liles WC, Singh JM. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis- a systematic review. 2012; 16: 1-20.
15. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis?. *Biomarkers*. 2011; 16(S1): S11-S21.
16. Paul E, Abdalsamih M. SIRS,qSOFA and new sepsis definition. *Journal of Thoracic Disease*. 2017. 9(4):943-945
17. Mervyn S, Clifford S, Christopher W, et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock(septic-3). 2016. 315(8):801-810.
18. Dunja M,Dajana F,Gorana P, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity sepsis. 2014. 93 : 92-97.
19. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. 2013. Hal. 65
20. World Health Organization. Sepsis. 2019. Available on <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
21. Scot M. Sequential Organ Failure Assesment Score. 2018. Available on <https://fpnotebook.com/id/Exam/SqntlOrgnFlrAssmntScr.htm>
22. Chin M, Kuo C, Khee S, et al. Age May Not Influence the Outcome of Patients with Severe Sepsis in Intensive Care Units. 2014. 8(1):22-26
23. Nasir N, Bushra J, Shahla S, et al. mortality in Sepsis and Its Relationship with gender. 2015. 31(5): 1201–1206.
24. Rheza N, Diana C, Lucky. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manadoperiode Desember 2014 – November 2015. 2016. 4(1):452-457
25. Yong Y, Soong Y, Yin M, et al. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. 2010. 25(3):398-405
26. Agustin I, Fransiska. Analisis Hubungan Sequential Organ Failure Assessment (Sofa) Score Dengan Mortalitas Pasien Sepsis. 2020. 9(2):168-173

27. Nathalie D, Alexandre G, Lucie G, et al. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. 2018;22: 280.
28. Loakemidou A, Pagaloe E, Kontorgiogi M. Increase of circulating endocan over sepsis follow-up is associated with progression into organ dysfunction. 2017; 36(10): 1749–1756.
29. Diego O, Lokmane R, Marian I, et al. Endocan as an early biomarker of severity in patients with acute respiratory distress syndrome. 2017; 7: 93.
30. Kazunori S, Takatoshi K, Yusuki Y. Characteristics of Serum Endocan Levels in Infection. 2015; 10(4)
31. Sudirman K, Suhendro S, Herdiman T, Murdano A. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Keberhasilan Terapi Antibiotik Empirik pada Pasien Sepsis Berat dan Syok Sepsis di Bangsal Rawat Inap Penyakit Dalam Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. 2015;2(2):96-106
32. Annete et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. 2014; 34(10): 2576–2582.
33. Bishal G, Karan R, Amit S. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. 2019;7:1-13<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6429642/>
34. Diana S, Dalima A. Pemeriksaan Laboratorium sebagai Indikator Sepsis dan Syok Septik. 2019;11(1):1-9
35. Nurul A. Korelasi Antara Skor Sofa Dengan Lama Rawat Inap Pasien Sepsis Di Icu Rsup Dr.Kariadi Semarang. 2014<https://media.neliti.com/media/publications/108983-ID-korelasi-antara-skor-sofa-dengan-lama-ra.pdf>
36. Irfan, Febyan, Suparto. Sepsis And Treatment Based On The Newest GUIDELINE. 2016;10(2):95-109https://www.researchgate.net/publication/326894302_Sepsis_and_Treatment_Based_on_the_Newest_Guideline
37. Julian M, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. 2017;15(3):586-596
38. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369216623590> Shannon M, et al. Sepsis-3 Septic Shock Criteria and Associated Mortality Among Infected

- Hospitalized Patients Assessed by a Rapid Response Team. 2018;154(2):309-316<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29778659/>
39. Made P. Pendekatan Sepsis dengan Skor SOFA. 2018;45(8):606-609
 40. Punnavit H, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Versus Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Predicting Organ Dysfunction and Mortality. 2018;10(10):1-7
 41. Kishore, et al. Poisoning severity score, APACHE II and GCS: Effective clinical indices for estimating severity and predicting outcome of acute organophosphorus and carbamate poisoning. 2009:239–247
 42. Lakhani JD. SOFA vs APACHE II as ICU scoring system for sepsis: A dilemma. 2015;3(2):3-7<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114553/>
 43. Eamon P, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. 2017;317(3):290-300
 44. Punnavit H, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Versus Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Predicting Organ Dysfunction and Mortality. 2018;10(10)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314391/>
 45. Alan E, Stephen T, Jeffrey A. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. 2009;37(5):1649-1654
 46. Made S, Candra L, Tuti P. Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (SOFA) as a predictor of mortality and its correlation with capillary lactate levels in sepsis patients. 2018;7(2):499-504
 47. Scherpereel, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. 2006;34(2):532-537https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2006/02000/Endocan,_a_new_endothelial_marker_in_human_sepsis_.35.aspx
 48. Ryo U. The association of Endocan with inflammation, endothelial cell signaling, illness severity and organ dysfunction in sepsis. 2019

49. Kazunori S, et al. Characteristics of Serum Endocan Levels in Infection. 2015;10(4).
50. Tom E. Diagnosis and management of sepsis. 2018;18(2):146-149<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303466/>

Lampiran 1. Prosedur Pemeriksaan Kadar Endocan dan skor SOFA

Sebelum pemeriksaan dimulai, akan dilakukan pencatatan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan terhadap mereka dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*. Setelah itu, diambil data sesuai dengan urutan di bawah ini:

- Pengambilan data dengan wawancara meliputi: identitas, umur, jenis kelamin, dan penyakit komorbid.
- Pemeriksaan fisik meliputi: tekanan darah, nadi, pernafasan, suhu
- Pemeriksaan penunjang meliputi : darah lengkap
- Pemeriksaan kadar endocan diambil dari serum darah
- Pemeriksaan skor SOFA

1. Prosedur pemeriksaan kadar endocan dari serum darah sampel penelitian

Pasien diminta menandatangani persetujuan tindakan terlebih dahulu, lalu melepaskan atau melipat pakaian di lengannya sebelum pemeriksaan dilakukan. Prosedur akan dihentikan apabila didapatkan keluhan subyektif dan tanda obyektif pada pasien seperti nyeri tempat pengambilan darah, bengkak pada tempat pengambilan darah, pasien merasa tidak nyaman, perubahan klinis dan tanda vital. Kadar endocan dianalisis menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*.

Prosedur pemeriksaan adalah sebagai berikut:

- Kadar endocan diperiksa dari serum darah. Sekitar 3 mL subjek darah vena diambil oleh asisten peneliti (*phlebotomist*).
- Serum diperoleh setelah tabung yang berisi darah dibiarkan selama 30 menit dalam suhu ruangan sampai terjadi pembekuan kemudian disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 1000 rpm.
- Sebanyak 100 μ L larutan standar, blanko, atau sampel ditambahkan ke masing-masing sumur. Sumur blanko ditambahkan dengan *Reference Standard* dan *Sample diluent*. Larutan ditambahkan ke dalam sumur *micro ELISA plate*, hindari menyentuh bagian dalam sumur dan hindari terbentuknya gelembung, lalu dicampur dengan hati-hati. Plate ditutup

dengan penutup yang disediakan. Selanjutnya, diinkubasi selama 90 menit pada suhu 37°C.

- Cairan dipindahkan ke dalam masing-masing sumur, jangan dicuci. Sebanyak 100 µL larutan *Biotinylated Detection Ab* ditambahkan ke dalam masing-masing sumur, kemudian ditutup dengan penutup *plate*. Selanjutnya, diinkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C.
- Masing-masing sumur diaspirasi, kemudian dilakukan pencucian, ulangi proses tiga kali. Masing-masing sumur diisi dengan pencuci *buffer*, rata-rata 350 µL (sebuah botol penyemprot, pipet multi ukuran, dispenser, atau pencuci otomatis). Pembersihan cairan yang lengkap pada tiap langkah sangat penting. Setelah pencucian akhir, sisa *buffer* pencuci dipindahkan dengan mengaspirasi atau menuang. *Plate* dibalik dan ditepuk-tepuk pada kertas absorben pembersih yang tebal
- Sebanyak 100 µL larutan *HRP Conjugate* ditambahkan ke dalam masing-masing sumur, kemudian ditutup dengan penutup *plate*. Selanjutnya, diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C.
- Proses pencucian diulangi selama lima kali seperti yang dilakukan pada langkah 3 (*purified of protein* / pemurnian protein).
- Sebanyak 90 µL larutan substrat ditambahkan ke dalam masing-masing sumur, kemudian ditutup dengan penutup *plate* yang baru. Selanjutnya diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C. *Plate* dilindungi dari cahaya. Waktu reaksi dapat memendek atau memanjang tergantung perubahan warna yang terjadi, tetapi tidak lebih dari 30 menit. Ketika timbul perbedaan yang nyata pada sumur standar, reaksi segera dihentikan.
- Sebanyak 50 µL *Stop Solution* ditambahkan ke dalam masing-masing sumur. Kemudian, warna akan berubah secepatnya menjadi warna kuning (proses titrasi sempurna).
- Nilai *Optical Density (OD)* ditentukan pada masing-masing sumur dengan menggunakan *micro-plate reader set* dengan panjang gelombang 450 nm. *Micro-plate reader* harus dibuka secepatnya, panaskan terlebih dahulu instrumen dan pasang parameter tes

2. Prosedur pemeriksaan skor SOFA

- Pasien diminta menandatangani persetujuan tindakan terlebih dahulu
- Peneliti melakukan pengisian form skor SOFA sesuai kondisi pasien
- Peneliti menghitung skor SOFA pasien dan mencatat interpretasinya
- Skor SOFA ≥ 2 mengindikasikan adanya disfungsi organ