

**TESIS**

**NILAI PROGNOSTIK SOLUBLE VASCULAR CELL  
ADHESION MOLECULES-1 (sVCAM-1) PENDERITA SYOK  
SEPSIS PADA ANAK**

PROGNOSTIK VALUE OF SOLUBLE VASCULAR CELL  
ADHESION MOLECULES-1 (sVCAM-1) IN CHILDREN WITH  
SEPTIC SHOCK

**IKHSAN ALI  
P1507212041**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2017**

**NILAI PROGNOSTIK SOLUBLE VASCULAR CELL  
ADHESION MOLECULES-1 (sVCAM-1) PENDERITA SYOK  
SEPSIS PADA ANAK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan Diajukan oleh

**IKHSAN ALI**

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
TERPADU  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2017**

**TESIS****NILAI PROGNOSTIK SOLUBLE VASCULAR CELL ADHESION  
MOLECULES-1 (sVCAM-1) PENDERITA SYOK SEPSIS PADA ANAK**

Disusun dan diajukan oleh :

**IKHSAN ALI**

Nomor Pokok : P1507212041

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 17 Juli 2017  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :  
Komisi Penasihat,

**Dr.dr.Idham Jaya Ganda,Sp.A(K)**  
Ketua

**Prof.Dr.dr.H.Dasril Daud, Sp.A(K)**  
Anggota

Ketua Program Studi Biomedik

**Dr.dr.Andi Mardiah Tahir, Sp. OG(K)**

Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

**Prof. Dr. Muhammad Ali, S.E, M.S**

**HALAMAN PENGESAHAN**


Judul Penelitian : Nilai Prognostik sVCAM-1 Penderita Syok Sepsis pada Anak  
Nama : dr. Ikhsan Ali  
Nomor pokok : P1507212041  
Program studi : Ilmu Kesehatan Anak  
Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Makassar, 2 Agustus 2017

Menyetujui :  
Komisi Penasehat,



Dr.dr.Idham Jaya Ganda,Sp.A(K)



Prof.Dr.dr. H.Dasril Daud, Sp.A(K)

Mengetahui

Ketua Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu



**Prof.Dr.dr.H.Dasril Daud,SpA(K)**

NIP : 19520923 197903 1 003

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Ikhsan Ali  
NomorStanbuk : P1507212041  
Program Studi : Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 3 Agustus 2017

Yang menyatakan,

**Ikhsan Ali**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan tesis ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan, yaitu **dr.St. Aizah**

**lawang, SpA(K), dr. Hadia, Sp.A(K), MARS dan Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada :

1. Rektor, Direktur Program Pascasarjana, dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) atas bimbingan, arahan, dan asuhan yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Bapak Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta Bapak dan Ibu staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Unhas, dan Direktur RS jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
6. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr. Wahidin

Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

7. Ibunda Hj. Yulnety Halim dan ayahanda almarhum H. Azwir Amir tercinta, yang senantiasa berdoa sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan, saudara-saudara saya Akbar Azwir, MM, PMP, PMI-SP, CISSP, Abdul Aziz Tanjung, SH dan Rahma Putri serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.
8. Semua teman sejawat peserta PPDS ilmu kesehatan anak terutama teman seangkatan Juli 2012 : A. Enda Yulastini, Nia Krisdiantari, Nisrina Syahdu, Revina Tranggana, Eva faradianti, Moch.Nafis Qulyubi, Merdiani Darkhutni, Diana Wati, Rini Ariani dan destya maulani atas bantuan dan kerjasama yang menyenangkan, berbagai suka duka selama penulis menjalani pendidikan.
9. Sahabat saya Putri Anggina Mora Gultom, Andika Ferdiansyah, Intan Suryatami, Diana Novianti, Elsa Ana, Subhan Arif Rachman, Praharsa, dan Ryan Indra atas dukungan dan bantuannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.
10. Semua Paramedis di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit satelit lainnya atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan
11. Dan semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.



Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan anak di masa mendatang. Akhirnya, tak ada gading yang tak retak, tak lupa pula penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Juli 2017

Ikhsan Ali

## ABSTRAK

**Latar belakang.** Syok sepsis merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada anak di seluruh dunia terutama di negara industri dan negara berkembang. Syok sepsis ditandai oleh kerusakan dan disfungsi endotel akibat stimulasi berlebihan dari sitokin dan mediator kimiawi. VCAM-1 merupakan salah satu molekul adhesi. VCAM-1 dapat memprediksi keparahan penyakit. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peranan sVCAM-1 sebagai prediktor untuk menilai *outcome* (meninggal / membaik) penderita syok sepsis pada anak.

**Metode.** Penelitian kohort prospektif ini dilakukan di *Pediatric Intensive Care Unit* Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dari Februari 2017- Juni 2017. Sebanyak 70 pasien syok sepsis dimasukkan dalam penelitian ini. Spesimen plasma untuk sVCAM-1 dikumpulkan saat terdiagnosis, selanjutnya pasien diikuti sampai pasien tersebut meninggal atau membaik. Diagnosis syok sepsis menggunakan kriteria *International Pediatric Sepsis Consensus 2005*. Serum sVCAM-1 diukur dengan menggunakan teknik *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*.

**Hasil.** Kadar sVCAM-1 awal meningkat secara signifikan pada kedua kelompok syok sepsis, tetapi lebih tinggi pada kelompok yang meninggal. Titik potong  $\geq 313$  ng/ml untuk pasien syok sepsis yang meninggal sepsis diperoleh melalui ROC, dengan sensitivitas 100%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 100% dan *Area Under Curve (AUC)* 1.

**Kesimpulan.** Kadar sVCAM-1 awal dapat digunakan sebagai prediktor *outcome* pasien syok sepsis pada anak dan batas kadar  $\geq 313$  ng/ml adalah yang paling optimal sebagai nilai prognostik.

**Kata kunci:** sVCAM-1, syok sepsis, prediktor.

## ABSTRACT

**Background.** Septic shock is one of the major causes of mortality and morbidity in children all over the world especially in industrial and developing country. Septic shock is identified by endothelial dysfunction due to excessive stimulation of cytokines and chemical mediator. VCAM-1 is one of the adhesive molecule. VCAM-1 can predict the severity of the disease. This study aimed to identify sVCAM-1 as an outcome predictor (survival/non-survival) in children with sepsis.

**Method.** This prospective cohort study was conducted in Pediatric Intensive Care Unit Wahidin Sudirohusodo hospital from February – June 2016. A total of 70 sepsis patients were included. Plasma specimens for sVCAM-1 were collected at admission, then the patients were being followed up until the patients get outcome (survival/non-survival). The diagnosis of septic shock is using the International Pediatric Sepsis Consensus 2005 criteria. Serum sVCAM-1 was measured using Enzyme Linked Immunosorbent Assay technique.

**Result.** The initial level of sVCAM-1 was significantly increased in both groups, but higher in the septic shock group. Cut off point  $\geq 100$  ng/ml for the sepsis patient becoming septic shock was obtained through the ROC, with sensitivity 100%, specificity 100%, positive predictive value 100%, negative predictive value 100% and Area Under Curve (AUC) 1.

**Conclusion.** Initial level of sVCAM-1 can be used as an outcome predictor of sepsis patient in children and limit level  $\geq 313$  ng/ml is the most optimal cut off point as a prognostic value.

**Key Word:** sVCAM-1, Septic shock, predictor

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	i
<b>ABSTRAK</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiii
<b>DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	xiv
<b>BAB.I.PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	6
I.3. Tujuan Penelitian.....	6
I.3.1 Tujuan Umum Penelitian.....	6
I.3.2 Tujuan Khusus Penelitian.....	6
I.4. Hipotesis Penelitian.....	7
I.5. Manfaat Penelitian.....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
II.1.Syok sepsis.....	8
II.1.1. Definisi.....	8
II.1.2. Epidemiologi.....	11
II.1.3. Etiologi.....	12

II.1.4. Patogenesis.....	12
II.1.5. Manifestasi klinis.....	20
II.1.6. Laboratorium.....	22
II.1.7. Diagnosis.....	22
II.1.8. Tatalaksana.....	25
II.1.9. Prognosis.....	31
II.2. Vascular Cell Adhesion Molecules-1 (VCAM-1).....	32
II.3. Peran VCAM-1 pada syok sepsis.....	35
II.4. Kerangka Teori.....	39
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP.....</b>	<b>40</b>
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>41</b>
IV.1. Desain Penelitian.....	41
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
IV.3. Populasi penelitian.....	41
IV.4. Sampel dan cara pengambilan sampel.....	41
IV.5. Perkiraan besar sampel.....	42
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	43
IV.6.1.Kriteria Inklusi.....	43
IV.6.2.Kriteria Eksklusi.....	43
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	43
IV.8. Cara Kerja.....	44
IV.8.1.Alokasi Subyek.....	44
IV.8.2.Cara Penelitian.....	44

IV.8.2.1. Prosedur Penelitian.....	44
IV.8.2.2. Prosedur Pemeriksaan.....	45
IV.8.2.3 Evaluasi klinik dan laboratorium.....	47
IV.8.2.4 Skema alur penelitian.....	48
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	48
IV.9.1. Identifikasi Variabel.....	48
IV.9.2. Klasifikasi Variabel.....	48
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	49
IV.10.1. Definisi Operasional.....	49
IV.10.2. Kriteria Obyektif.....	53
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data.....	56
IV.11.1. Analisis Univariat.....	56
IV.11.2. Analisis Bivariat.....	57
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>60</b>
V.1. Jumlah sampel.....	60
V.2. Karakteristik sampel.....	60
V.3. Evaluasi hasil pemeriksaan kadar sVCAM-1 awal.....	65
V.3.1. Kadar sVCAM-1 awal.....	65
V.3.2. Penentuan titik potong kadar sVCAM-1 awal terhadap outcome.....	66
<b>BAB VI. PEMBAHASAN.....</b>	<b>73</b>
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>86</b>
VII. Kesimpulan.....	86

VII. Saran.....	86
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>88</b>

## DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Gambaran klinis syok hangat dan syok dingin.....	21
2	Nilai prognostik kadar sVCAM-1.....	58
3	Karakteristik subjek penelitian.....	62
4	Hubungan jenis kelamin dengan outcome penderita syok sepsis.....	63
5	Hubungan status gizi dengan outcome penderita syok sepsis.....	64
6	Nilai rerata umur pasien syok sepsis pada kelompok meninggal dan membaik.....	65
7	Nilai rerata kadar sVCAM-1 awal antara pasien syok sepsis yang meninggal dan membaik.....	66
8	Nilai ROC dari masing-masing nilai sVCAM-1 awal.....	68
9	Nilai prognostik kadar sVCAM-1 serum $\geq 311$ ng/ml.....	70
10	Nilai prognostik kadar sVCAM-1 serum $\geq 312$ ng/ml.....	71
11	Nilai prognostik kadar sVCAM-1 serum $\geq 313$ ng/ml.....	71
12	Nilai prognostik kadar sVCAM-1 serum $\geq 319$ ng/ml.....	72



## DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Mekanisme terjadinya sepsis.....	13
2	Kegagalan organ pada sepsis berat dan disfungsi endotel dan mitokondria.....	20
3	Algoritma American College of Critical Care Medicine- Pediatric            Advanced            Life            Support guidelines.....	30
4	Early                            Goal                            Directed Therapy.....	31
5	Tahap ekstrasvasasi leukosit.....	36
6	Daerah titik potong kadar sVCAM-1 awal antara kelompok syok sepsis yang meninggal dan kelompok syok sepsis yang membaik.....	67
7	Kurva Receiver Operating Curve (ROC).....	69

**DAFTAR LAMPIRAN**

Nomor		Halaman
1	Naskah penjelasan pada Orang Tua / Keluarga.....	94
2	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	96
3	Data dasar penelitian.....	98
4	Rekomendasi persetujuan etik.....	99
5	Surat izin penelitian RS.Wahidin Sudirohusodo.....	100

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti/Keterangan
ACCM	<i>American College Of Critical Care Medicine</i>
ADCC	<i>Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
BB	Berat Badan
BP	<i>Blood Pressure</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CO	<i>Cardiac Output</i>
CPAP	<i>Continous Positive Airway Pressure</i>
CVP	<i>Central Venous Pressure</i>
CVVH	<i>Continous Veno Venous Hemofiltration</i>
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DIKA	Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Dkk	<i>Dan kawan-kawan</i>
ECMO	<i>Extra Corporeal Membrane Oxygenation</i>
EC	<i>Endothelial Cells</i>
EGDT	<i>Early Goal Directed Therapy</i>
FKUI	Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
GOM	Gagal Organ Multipel
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>

HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
Hb	Hemoglobin
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IT rasio	Imatur Total rasio
LFA	<i>Leucocyte Function Antigen</i>
LPS	Lipopolisakarida
Mac-1	<i>Macrophage-1 antigen</i>
MAP	<i>Mean Arterial Pressure</i>
MHC	<i>Mayor Histocompatibility Complex</i>
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
NO	<i>Nitrit Oxyde / Nitrit Oksida</i>
PAF	<i>Platelet Activating Factor</i>
PAI	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PCR	<i>Poly Chain Reaction</i>
PICU	<i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
RES	Retikuloendotelial Sistem
ROC	<i>Receiver Operating Curve</i>
RSCM	Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSWS	Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
SD	Standar Deviasi
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>

sVCAM-1	<i>Soluble Vascular Cell Adhesion Molecules - 1</i>
TF	<i>Tissue factor</i>
Th	<i>T helper</i>
TLR	<i>Toll Like Receptors</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VLA-4	<i>Very Late Antigen – 4</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1. LATAR BELAKANG MASALAH**

Syok sepsis merupakan masalah kesehatan utama yang melibatkan jutaan manusia di seluruh dunia. Penyakit ini masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak dan neonatus, bersama dengan timbulnya disfungsi organ multipel yang terjadi pada pasien sepsis. Syok sepsis menjadi suatu permasalahan klinis yang sangat kompleks, terjadi akibat keadaan sepsis yang memburuk. Penanganan yang tepat diperlukan untuk mencegah terjadinya syok sepsis dan disfungsi organ multipel tersebut. (Eaton, S., 2003; Russel, J.A., 2006; Enrionne, M.A. et al, 2007)

Hasil akhir syok sepsis dan sepsis berat pada neonatus dan anak telah mengalami perbaikan sebelum tahun 2002 dengan adanya penanganan *the advent of neonatal and pediatric intensive care*. Insidens dari sepsis itu sendiri diketahui meningkat menurut kelompok umur pada dua dekade terakhir. Di Amerika Serikat sepsis diperkirakan terjadi sekitar 750.000 kasus setiap tahunnya pada populasi menurut umur dengan jumlah yang terus meningkat, yaitu pada pasien dengan organisme yang resisten terhadap pengobatan atau *compromised immune system*. Referensi lain menyebutkan angka mortalitas akibat syok sepsis adalah sebesar 40-70%, sedangkan yang disebabkan oleh sepsis berat adalah 25-30%.

Angka kematian akibat syok sepsis tergantung pada tempat awal timbulnya infeksi, bakteri patogen, adanya *Multiorgan Dysfunction Syndrome* (MODS), dan respon imun pejamu. Sepsis bakterialis yang menyebabkan syok sepsis menjadi penyebab utama tingginya angka morbiditas dan mortalitas, terutama pada bayi dengan berat badan lahir rendah. (Brierley, J.A., 2009; Dowd, M.D., 2003; Carcillo, J.A.et al, 2003; Hotchkiss, R,S.et al, 2003; Puopolo, K.M., 2004)

Di Indonesia, kematian akibat sepsis masih tinggi sekali sekitar 50-70%, jika ada syok septik dan disfungsi multiple organ angka kematian menjadi 80%. Di RSCM FKUI Jakarta, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di perawatan intensif anak (PICU) sejak Januari 2009 – Maret 2010 adalah 19,3 %, dengan kematian sekitar 54% (Runtunuwu dkk,2010 ; Dewi R, 2011). Di RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di PICU sejak Januari 2015-Desember 2015 adalah 46 % dari total 596 pasien, pasien yang mengalami syok sepsis adalah 69% dengan angka kematian sekitar 35 %.

Pada tahun 2002, *The American College of Critical Care Medicine* (ACCM) membuat pedoman *Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Shock* yang merupakan pedoman penanganan syok sepsis pada neonatus dan anak yang dimodifikasi pada tahun 2007. Banyak penelitian yang telah dilakukan berdasarkan pada pedoman dan rekomendasi ACCM untuk penanganan syok sepsis berhasil membuktikan manfaat dan efektivitasnya dalam

menurunkan angka kematian akibat syok sepsis. Penelitian uji klinis dan eksperimental mengenai syok sepsis telah membuktikan bahwa waktu sangat memegang peranan penting. Penanganan syok sepsis secara dini dan agresif dalam pemberian cairan resusitasi (*early aggeressive fluid resuscitation*) memberikan hasil keluaran yang lebih baik. (Han, Y.Y. et al, 2003)

Syok terjadi karena adanya kegagalan sirkulasi dalam upaya memenuhi kebutuhan tubuh. Hal ini disebabkan oleh menurunnya *cardiac output* atau kegagalan distribusi aliran darah dan kebutuhan metabolik yang meningkat disertai dengan atau tanpa kekurangan penggunaan oksigen pada tingkat seluler. Tubuh mempunyai kemampuan kompensasi untuk menjaga tekanan darah melalui peningkatan denyut jantung dan vasokonstriksi perifer. Hipotensi dikenali sebagai tanda yang timbul lambat terutama pada neonatus karena mekanisme kompensasi tubuh mengalami kegagalan sehingga terjadi ancaman kardiovaskuler. (Enrionne, M.A. et al, 2007; Laundry, D.W. et al, 2001)

Respon imun pejamu, melalui sistem imun seluler dan humoral serta *reticular endothelium system* (RES), dapat mencegah terjadinya sepsis. Respon imun ini menghasilkan kaskade inflamasi dengan mediator – mediator yang sangat toksik termasuk hormon, sitokin, dan enzim. Jika proses kaskade inflamasi ini tidak terkontrol, maka SIRS terjadi dan dapat berlanjut dengan disfungsi sel, organ, dan gangguan sistem mikrosirkulasi. *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) merupakan mediator sepsis yang



terutama di samping beberapa sitokin dan sel-sel lain yang juga terlibat. TNF- $\alpha$  diduga merupakan mediator penting dalam patofisiologi syok sepsis. Mula-mula, makrofag teraktivasi dan memproduksi sejumlah mediator-mediator proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , *Interleukin-1* (IL-1), IL-6, IL-8, *platelet activating factor* (PAF), leukotrien, dan *thromboxane-A<sub>2</sub>*. Mediator-mediator proinflamasi ini mengaktifkan banyak jenis sel, menginisiasi kaskade sepsis, dan menghasilkan kerusakan endotel. Seperti kita tahu endotelium memainkan peranan penting dalam mediasi vasomotor, perjalanan leukosit, permeabilitas dan hemostasis. (Saphiro, N.I et al, 2010, Enrionne, M.A.et al, 2007)

Efek biologis TNF- $\alpha$  adalah meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan endotel pembuluh darah yaitu *intracellular adhesion molecules-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecules-1* (VCAM-1), selectin dan integrin ligand, juga pada permukaan leukosit yaitu selectin ligand dan integrin. Ekspresi molekul adhesi tersebut akan menyebabkan aktivasi dan disfungsi endotel ditandai dengan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, dan apoptosis. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara tingginya kadar soluble VCAM-1 dan berat infeksi syok sepsis, demikian juga pada septik dan infeksi virus dengue. Tingginya kadar ICAM-1 dan VCAM-1 dalam plasma merupakan prediktor terjadinya gagal organ multipel (GOM) dan kematian. Oleh karena itu, **penting** dilakukan penelitian tentang molekul adhesi, salah satunya VCAM-1, yang erat hubungannya dengan aktivasi endotel akibat infeksi,

untuk menilai peran dan nilai prognostiknya pada penderita syok sepsis. (Abbas, A.K. dan Lichtman, A.H., 2013, Whalen, M.J.dkk, 2001)

Dalam memprediksi outcome pasien syok sepsis, penanda inflamasi sistemik dapat membantu mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami perburukan pada awal perjalanan penyakit. Dengan demikian observasi yang lebih ketat dan penanganan yang lebih tepat atau dini dapat diupayakan dalam rangka mencegah memburuknya kondisi, dalam hal ini progresi syok sepsis menjadi refrakter syok atau kematian, sehingga kita dapat menekan angka mortalitas akibat syok sepsis. Terjadinya gagal organ, meskipun dengan terapi suportif dan pemberian antibiotik yang adekuat, merupakan penanda jeleknya prognosis, akan tetapi sistem skoring berdasarkan faktor risiko yang telah diketahui tersebut untuk melihat *outcome* pasien syok sepsis tidaklah mudah dilakukan dan tidak bisa menjadi pegangan tepat untuk tiap-tiap pasien. Berdasarkan hal tersebut maka **diperlukan** pendekatan untuk mengidentifikasi peran dan nilai prognostik dari parameter biologis yaitu VCAM-1 yang mempengaruhi hebatnya disfungsi endotel pada penderita syok sepsis, sehingga berhubungan dengan *outcome* penderita syok sepsis.

Penelitian tentang parameter biologi serta pada syok sepsis khususnya di Sulawesi Selatan masih sangat terbatas. Beberapa penelitian pernah dilakukan di Amerika Serikat dan Turki, namun adanya variasi genetik dan perbedaan respon imun dikarenakan endemisitas

terjadinya infeksi menyebabkan hasil penelitian di Negara-negara tersebut tidak cocok digunakan di Indonesia. Penelitian juga ini merupakan rangkaian dari penelitian sebelumnya yang mencari nilai prognostik kadar sVCAM-1 penderita sepsis pada anak dengan *outcome* syok sepsis dan tidak syok sepsis. Selain itu penelitian untuk mencari titik potong kadar VCAM-1 awal antar pasien syok sepsis pada anak yang menjadi meninggal dan yang membaik juga **belum pernah** dilakukan sebelumnya di Sulawesi Selatan pada khususnya dan di Indonesia pada umumnya. Sehingga penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

## **I.2. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Sejauh mana kadar serum awal sVCAM-1 dapat digunakan sebagai prediktor untuk menilai *outcome* (meninggal / membaik) penderita syok sepsis pada anak?.

## **I.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Menilai kadar sVCAM-1 awal sebagai prediktor *outcome* pasien syok sepsis pada anak.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar serum awal sVCAM-1 pada penderita syok sepsis pada anak.

2. Membandingkan kadar serum awal sVCAM-1 penderita syok sepsis pada anak yang membaik dengan yang meninggal.
3. Menentukan titik potong kadar sVCAM-1 serum awal antara pasien syok sepsis pada anak dengan *outcome* yang membaik dan yang meninggal.
4. Menentukan sensitivitas, spesifisitas dan odds ratio kadar serum awal sVCAM-1 sebagai prediktor *outcome* penderita syok sepsis.

#### **I.4. HIPOTESIS**

Kadar serum awal sVCAM-1 penderita syok sepsis yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan penderita syok sepsis yang membaik

#### **I.5. MANFAAT PENELITIAN**

##### **1.5.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu**

1. Memberikan peluang yang lebih besar untuk memprediksi secara lebih tepat dan lebih dini *outcome* penderita syok sepsis.
2. Membuka peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme aktivasi sVCAM-1 dan peranan molekul adhesi lainnya pada penderita syok sepsis.
3. Membuka peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut dalam usaha menemukan tindakan ataupun pengobatan agar *outcome* penderita syok sepsis dapat menjadi lebih baik.

##### **1.5.2 Manfaat untuk aplikasi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu ketepatan penanganan syok sepsis

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1. Syok sepsis

##### II.1.1. Definisi

Syok sepsis adalah sepsis yang disertai dengan disfungsi kardiovaskular. Disfungsi kardiovaskular adalah walaupun diberikan bolus cairan isotonik intravena  $\geq 40$  ml/kgBB dalam 1 jam, tetap terjadi :

- Penurunan tekanan darah (hipotensi) < 5th persentil menurut umur atau tekanan darah sistolik <2SD dibawah normal menurut umur atau,
- Membutuhkan obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah agar tetap dalam rentang normal (dopamin >5  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$  atau dobutamin, epinefrin atau norepinefrin pada dosis berapa saja) atau,
- Terdapat 2 dari:
  - Asidosis metabolik yang tidak diketahui penyebabnya:  
*base deficit* > 5,0 mEq/L
  - Peningkatan kadar laktat darah arteri > 2 kali batas atas nilai normal
  - Oligouria: urine output < 0,5 ml/kgBB/jam
  - Pemanjangan Capillary Refill time > 3 detik

- Perbedaan *core temperatur* dengan *peripheral temperature* > 3 °C (Goldstein, 2005)

Berikut nilai diastol normal menurut umur:

1 bulan-1 tahun	: 53-66 mmHg
2-5 tahun	: 53-66 mmHg
6-12 tahun	: 57-71 mmHg
> 12 tahun	: 66-80 mmHg

Sepsis adalah *Systemic Inflammatory Respons Syndrome* (SIRS) disertai kecurigaan atau bukti infeksi. Kriteria SIRS harus memenuhi minimal 2 dari 4 kriteria berikut dan salah satunya harus instabilitas suhu atau jumlah leukosit yang abnormal (*International Pediatric Sepsis Consensus*, 2005):

- Suhu tubuh > 38,5 °C atau < 36 °C
- Takikardia, didefinisikan sebagai rerata denyut jantung > 2 SD diatas normal menurut usia, tanpa adanya stimulus eksternal, obat-obat kronik, atau stimuli nyeri; atau peningkatan persisten dalam 0,5-4 jam tanpa diketahui sebabnya atau pada anak < 1 tahun: bradikardia yang didefinisikan sebagai rerata denyut jantung < 10th persentil menurut umur tanpa adanya stimulus vagal eksternal, obat  $\beta$  Blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau depresi persisten yang terjadi > 0,5 jam tanpa diketahui sebabnya.

- Rerata laju pernafasan  $> 2$  SD diatas normal menurut umur atau penggunaan ventilasi mekanik untuk proses akut yang tidak berhubungan dengan penyakit neuromuskular atau dibawah pengaruh anestesi umum.
- Peningkatan atau penurunan jumlah leukosit menurut umur (bukan akibat sekunder dari lekopenia yang diinduksi oleh kemoterapi) atau ditemukan neutrofil imatur  $> 10\%$ .

Kecurigaan atau bukti infeksi (kultur positif, pewarnaan jaringan atau uji PCR) yang berhubungan dengan tingginya kemungkinan kejadian infeksi. Bukti infeksi meliputi temuan pada pemeriksaan fisik, pencitraan, atau laboratorium (misalnya ditemukan sel leukosit pada cairan tubuh yang steril, perforasi viskus, pneumonia pada radiologi thorax, peteki atau purpuric rash, atau purpura fulminan). (Goldstein, 2005)

Diagnosis klinis syok sepsis menurut American College of Critical Care Medicine adalah pada anak dengan infeksi yang bermanifestasi sebagai hipotermi / hipertermi, tanda perfusi yang tidak adekuat termasuk penurunan status mental, capillary refill memanjang  $> 2$  detik (cold shock), ekstremitas dingin mottled (cold shock), atau capillary refill cepat (warm shock), nadi perifer masih kuat, pelebaran tekanan nadi (warm shock) atau penurunan urine output  $< 1$  ml/kg/jam. Menurut Rismala 2011 warm syok ditandai dengan perfusi menurun, perabaan nadi kuat, produksi urin menurun, pengisian kapiler melambat, ekstremitas teraba hangat (predominan vasodilatasi). Cold syok ditandai dengan perfusi menurun,

perabaan nadi lemah, tekanan nadi sempit, ekstremitas teraba dingin atau *mottled* (predominan vasokonstriksi).

Berbagai mikroorganisme bertindak sebagai penyebab infeksi termasuk bakteri, virus, jamur, protozoa. Berbagai faktor internal dan eksternal ikut menentukan terjadinya sepsis. Faktor internal yang ikut menentukan adalah faktor imun dan apoptosis. Apabila karena suatu hal yang menyebabkan sistem imun terdesak, maka individu menjadi rentan terhadap infeksi. Keadaan ini akan berkembang menjadi sepsis atau syok sepsis (Nasronudin 2011).

### **II.1.2. Epidemiologi**

Insiden sepsis meningkat pada semua kelompok umur dalam dua dekade terakhir, tetapi angka mortalitas pasien dengan sepsis telah menurun secara signifikan dalam periode waktu tersebut. Angka kematian pada anak menurun dari 97% pada tahun 1966 menjadi 9% pada awal tahun 1900an. Studi berdasarkan populasi terbaru oleh Watson dan kawan-kawan di Amerika Serikat pada anak dengan sepsis berat (bakterial atau fungal dengan sedikitnya satu disfungsi organ) dilaporkan > 42.000 kasus pada tahun 1995 dengan mortality rates 10,3%. Meskipun menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir, sepsis berat masih merupakan penyebab utama kematian pada anak dengan >4.300 kematian tiap tahun (7% dari seluruh kematian pada anak). (Watson, R.S. et al, 2003; Martin, G.S. dkk, 2003; Angus, D.C. et al, 2001)



Lima sampai 30% pasien anak dengan sepsis akan berkembang menjadi syok sepsis. Beberapa studi yang dilakukan taun 1980an dan 1990an melaporkan tingkat mortalitas pada anak syok sepsis sebesar 50%. Studi terbaru melaporkan *mortality rates* pada anak syok sepsis sebesar 20-30%.(Kutko, M.C.et al, 2003; Zimmerman, J.J.dkk, 1998)

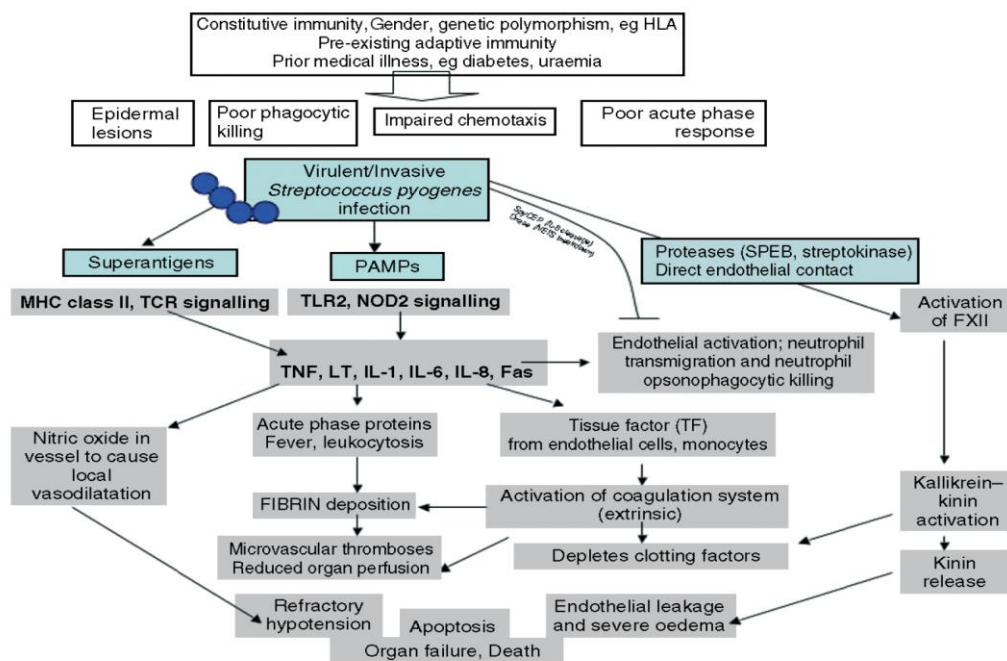
### **II.1.3. Etiologi**

Selama bertahun-tahun, organisme penyebab yang paling umum untuk sepsis di Amerika Serikat adalah bakteri gram negatif. Namun, pada tahun 2000, bakteri gram positif menyumbang 52,1% dari semua kasus sepsis sementara bakteri gram negatif menyumbang 37,6%. Penyebab tambahan termasuk multiple organisme (4,7%), jamur (4,6%), dan anaerob (1,0%). Selama periode waktu 22 tahun 1979-2000 infeksi gram positif meningkat rata-rata 26,3% per tahun dan infeksi jamur meningkat sebanyak 207% selama jangka waktu tersebut.(Dowd, M.D., 2003)

### **II.1.4. Patogenesis**

Patogenesis sepsis merupakan proses kompleks yang melibatkan interaksi antara pejamu dan patogen (gambar 1) (Srikandan dan Altman, 2008; Palomar et al, 2007; Russel, 2006). Saat ini teori yang berkembang pada sepsis adalah respon inflamasi yang tidak terkontrol dengan kehilangan homeostasis normal antara respon inflamasi sistemik dengan anti-inflamasi. Ketidakseimbangan antara intensitas inflamasi jaringan dan respon inflamasi dalam darah akan mengaktivasi neutrofil dan mediator lain di daerah inflamasi, mencegah kerusakan organ di tempat lain (Von-

Dessauer B, 2011). Organisme gram positif, malaria, jamur, endotoksin dari mikroorganisme gram negatif dan bakteri lain dapat mencetuskan sepsikemia. Mikroorganisme yang menginvasi akan berproliferasi dan menghasilkan bakteremia atau melepaskan endotoksin, eksotoksin atau toksin lain yang akan menstimulasi monosit, makrofag, sel endotel, neutrofil dan sel lainnya.(Goldstein, 2005)



Gambar 1. Mekanisme terjadinya sepsis

Mekanisme imunologi terjadinya syok sepsis terjadi melalui interaksi *innate immune system* dan *adaptive immune system*. *Innate immune system* yang terdiri dari PMNs (polymorphonuclear neutrophils), monosit dan makrofag teraktivasi akibat adanya interaksi

antara *pathogen-associated molecular patterns* (endotoksin, manosa dan glikoprotein lain pada dinding sel jamur, superantigens dan toksin yang dimiliki oleh beberapa bakteri gram positif, mikobakteri dan virus) dengan reseptor tertentu yang mengenali struktur pada spesies microbial tersebut. Reseptor yang sama juga dapat mengenali molekul endogen yang dilepaskan oleh sel yang rusak seperti pada trauma steril yang disebut *damage-associated molecular patterns* atau alarmin. Reseptor tersebut antara lain yang diekspresikan oleh sel penjamu pada permukaan selnya yang disebut Toll-like receptors (TLRs). Konsekuensi dari adanya inflamasi yang berlebihan adalah kerusakan jaringan kolateral dan kematian jaringan nekrotik yang menghasilkan molekul yang makin memperpanjang proses terjadinya inflamasi. (Derek C. Angus, Tom van der Poll, 2013)

Proses aktivasi sistem imun terjadi dengan bantuan reseptor CD 14 (endotoksin), reseptor sel T dan molekul kostimulator lainnya. Sel-sel *innate immune* ini menangkap mikroorganisme kemudian menghancurkannya. Monosit/makrofag kemudian membawa antigen dari mikroorganisme yang telah dihancurkan tersebut ke limfosit T di sirkulasi dan berkoordinasi dengan respon imun adaptif. Respon imun yang kedua ini melibatkan aktivasi sel B dan produksi antibodi serta sel T sitotoksik dan *natural killer cells* (terutama pada infeksi virus dan jamur). (Carcillo, 2003)

Sel yang berperan dalam imunitas didapat ini adalah sel yang mempresentasikan antigen (*APC = antigen presenting cell*), sel limfosit T dan sel limfosit B. Molekul MHC adalah protein membran pada APC yang membawa antigen peptida agar dapat dikenali oleh limfosit T. Protein MHC pada manusia disebut *human leucocyte antigen* (HLA) karena protein ini merupakan antigen pada leukosit yang dapat diidentifikasi dengan antibodi spesifik. (Akib, Arwin AP, dkk, 2007)

Molekul MHC kelas II terdapat pada sel makrofag dan monosit, sel B, sel T aktif, sel dendrit, sel Langerhans kulit, dan sel epitel, yang umumnya timbul setelah rangsangan sitokin. Fungsi molekul MHC kelas II adalah untuk presentasi antigen pada sel  $CD4^+$  (umumnya Th) yang merupakan sentral respons imun, karena itu sel yang mempunyai molekul MHC kelas II umumnya disebut sel APC (*antigen presenting cells*). (Allergy online clinic, 2012) Sel APC mensintesis molekul MHC kelas II secara terus-menerus di retikulum endoplasma. Antigen endogen (termasuk antigen virus) akan diproses di retikulum endoplasma dan dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I kepada sel T  $CD8^+$ , sedangkan antigen eksogen diproses di lisosom (endosom) dan dipresentasikan oleh molekul MHC kelas II kepada sel T  $CD4^+$ . Sel limfosit T akan mengatur respons imun dan melisis sel target yang dihuni antigen. Sel limfosit B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan memproduksi antibodi yang akan menetralkan atau

meningkatkan fagositosis antigen dan lisis antigen oleh komplemen, serta meningkatkan sitotoksitas sel yang mengandung antigen yang dinamakan proses *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC). (Akib, Arwin AP, dkk, 2007; Allergy online clinic, 2012)

Opcionisasi dengan antibodi mempermudah terjadinya pengenalan, penghancuran dan pembersihan mikroorganisme oleh makrofag pada sistem retikuloendotelial. Aktivasi dari sel inflamasi juga menginisiasi beberapa jalur biokimia yang menghasilkan pelepasan sitokin, fosfolipase A2, *platelet-activating factor* (PAF), cyclooxygenase, dan komplemen. Peran komplemen adalah dalam meningkatkan aktivitas reaksi neutrofil misalnya kemotaksis, agregasi, degranulasi dan produksi oksigen radikal. Komplemen C5a terbukti menginduksi terjadinya *pulmonary vasoconstriction*, neutropenia, dan kebocoran vaskuler karena kerusakan endotel (Suharto 2011).

TNF- $\alpha$  bersama sitokin proinflamasi lainnya, yakni IL-1 $\beta$ , secara sinergis berinteraksi untuk menginisiasi dan mempromosi jalur sinyal inflamasi, yang bermanifestasi sebagai demam dan vasodilatasi. IL-1 $\beta$  juga dapat mengaktivasi pelepasan nitro oksida (NO) oleh sel endotel dan otot polos vaskuler melalui peningkatan transkripsi dan aktivitas dari *inducible* NO sintase. Adanya pelepasan NO ini menyebabkan terjadinya vasodilatasi, yang juga dapat mempermudah kontak netrofil dengan dinding pembuluh darah akibat melambatnya laju aliran darah. Terjadinya disfungsi endotel sebagai

dampak sekresi mediator melibatkan 4 kaskade yaitu komplemen, kalikrein-kinin, koagulasi, dan fibrinolitik. TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang sangat berpotensi dalam menginduksi molekul adhesi endotel termasuk E-selectin, yang menyebabkan *rolling* leukosit, dan terbentuknya intercellular adhesion molecules (ICAMs) dan vascular adhesion molecules (VCAMs), yang menyebabkan adhesi dan diapedesis leukosit. Proses ini menuntun sel inflamasi yang telah teraktivasi untuk menuju ke lokasi terjadinya infeksi. (Carcillo, 2003; Akib, Arwin AP, dkk, 2007; Allergy online clinic, 2012).

Neutrofil kemudian melakukan migrasi melalui endotel, terjadi agregasi pada jaringan yang mengalami kerusakan, serta terjadi perluasan inflamasi. Sel endotel semakin teraktivasi, meningkatkan produksi oksida nitrik/ radikal oksigen di endotelium, yang akan menyebabkan vasodilatasi, penurunan tonus vaskuler. Selain itu, aktivasi sistem kinin menghasilkan bradikinin yang juga merupakan vasodilator yang sangat kuat. Kerusakan endotel ini memicu pelebaran celah sehingga menjadi semakin permeabel dan menyebabkan kebocoran endotel. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah akan menyebabkan perembesan plasma (*plasma leakage*) dari ruang intravaskuler ke ruang interstisial sehingga terjadi syok. (Abbas, A. K. dan Lichtman, A. H., 2013; Nasronuddin, 2011)

Selain itu, sitokin proinflamasi dapat menginduksi perubahan endotel ke dalam keadaan protrombotik dan antifibrinolitik, yakni

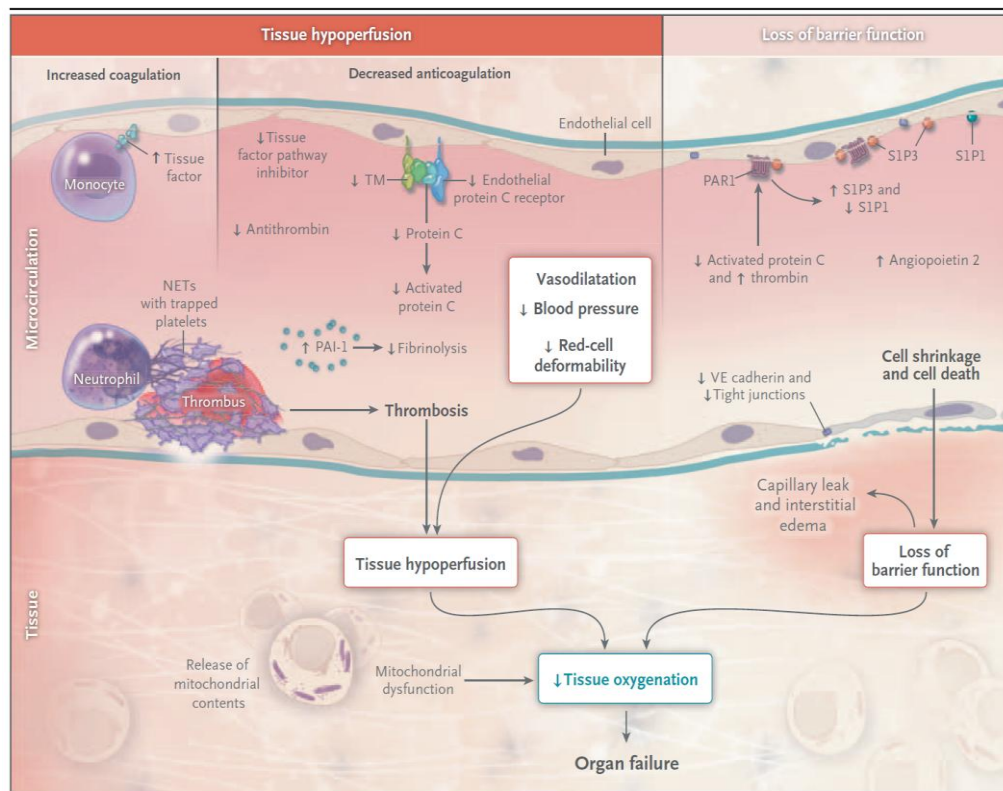
dengan jalan menurunkan ekspresi trombomodulin, dan meningkatkan ekspresi molekul protrombotik *tissue factor* (TF) dan molekul antifibrinolitik *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Kombinasi dari ketiga keadaan ini menyebabkan terjadinya trombosis mikrovaskuler pada sepsis. Terbentuknya trombus kemudian terjadi akibat adanya neutrophil extracellular traps yang dilepaskan oleh netrofil yang hancur. Pembentukan trombus ini menyebabkan timbulnya hipoperfusi jaringan yang diperburuk oleh adanya vasodilatasi, hipotensi dan deformabilitas eritrosit yang berkurang. Oksigenasi jaringan menjadi menurun akibat hilangnya fungsi barrier endotel yang diakibatkan oleh hilangnya fungsi cadherin vaskuler endotel serta perubahan pada tight junction endotel. Hasil akhirnya berupa hipoksia jaringan yang menyebabkan menurunnya kontraktilitas miokardium, menurunnya resistensi vaskuler, hipotensi, asidosis metabolik, hiperglikemia, *multiorgan dysfunction syndrome* dan kematian. (Angus, Tom van der Poll, 2013; Katarzyna Czarnecka-Kujawa, Fady Saleh, 2007).

Trombus yang dihasilkan mengisolasi infeksi dan memungkinkan terjadinya remodeling vaskuler hingga sitokin-sitokin antiinflamasi menonaktifkan respon sitokin proinflamasi dan menghentikan aktivitas anti trombotik dan profibrinolitik setelah infeksi teratasi. Pada tingkat lokal, dengan adanya proses tersebut infeksi diharapkan dapat terlokalisasi di tempat tersebut dengan terbentuknya

trombus lokal, sehingga invasi kuman dapat dicegah. Namun apabila berlangsung terus menerus akibatnya terjadi gangguan pada mikrosirkulasi dan iskemia organ. Mekanisme fibrinolitik teraktivasi sehingga terjadi kecenderungan pembekuan, dan akhirnya terjadi DIC (Angus, 2013; Nasronuddin, 2011, Suharto, 2011).

Inflamasi yang tidak terkontrol dan infeksi yang persisten mengakibatkan terjadinya syok sepsis dan MODS. Jika respon sel imun tidak efektif dalam mengatasi infeksi dan membersihkan antigen, proses inflamasi menjadi tidak terkendali, dan terjadilah kerusakan organ sistemik. Meningkatnya produksi TNF- $\alpha$  dan NO pada sel jantung menyebabkan disfungsi jantung dan kolaps kardiovaskuler. Trombosis dan antifibrinolisis menjadi sistemik. Respon antiinflamasi menjadi menurun. IL-10 menginduksi Th2 dan mengurangi kemampuan sel imun dalam mengatasi infeksi. Sel imun yang overaktivasi juga melepaskan Fas dan Fas ligand. Terdapatnya Fas pada sirkulasi mencegah apoptosis dari sel imun yang sedang teraktivasi sehingga merangsang proses inflamasi untuk terus berlanjut, sedangkan Fas ligand dapat menginduksi apoptosis sel-sel liver. Akibatnya inflamasi yang inefektif dan tidak tertangani ini berlanjut menjadi kegagalan organ sistemik. Meningkatnya apoptosis, terutama dari sel B, sel T dan sel dendrit didapatkan pada immunosupresi dan kematian yang diakibatkan sepsis. (Carcillo, 2003)





Gambar 2. Kegagalan organ pada sepsis berat dan disfungsi endotel vaskuler dan mitokondria

### II.1.5. Manifestasi Klinis

Sebagian besar pasien yang mengalami sepsis menunjukkan perubahan pada suhu, dapat berupa hipertermia atau hipotermia. Takikardia dan takipnea ditemukan hampir bersamaan. Cardiac output (CO) umumnya naik pada tahap awal ("hiperdinamik" fase) sebagai mekanisme homeostatik mencoba meningkatkan pengangkutan oksigen yang memadai untuk memenuhi kebutuhan peningkatan metabolisme tubuh, biasa dikenal dengan syok hangat (Warm Shock). Kemudian dalam fase sepsis selanjutnya, CO turun sebagai pengaruh

berbagai sitokin, dikenal dengan syok dingin (Cold Shock), lihat tabel 1. Jika hipotensi terjadi, menunjukkan fase akhir syok sepsis pada anak-anak. Anak-anak sering menunjukkan tanda tanda menurunnya perfusi, tetapi tetap mempertahankan tekanan darah dalam batas normal, seperti melambatnya waktu pengisian kapiler, tekanan nadi yang melemah, dan perabaan ekstremitas yang dingin. Kebocoran kapiler terjadi efek dari sitokin menyebabkan melebarnya endothelial junction di kapiler. Asidosis laktat hampir selalu terjadi sebagai efek dari peningkatan produksi di jaringan dan penurunan pengeluaran melalui hati. (Schexnayder, S.M., 1999)

Gejala sistem saraf pusat termasuk iritabilitas, letargis atau tidak sadar bahkan dapat terjadi walau pun tidak disertai meningitis. Hiperpireksia ( $41.0^{\circ}\text{C}$ ) berhubungan dengan tingginya kejadian meningitis bakterialis. Oliguria dapat terjadi. Pada kulit dapat ditemukan hipoperfusi atau dapat juga menunjukkan petechie dan purpura. (Schexnayder, S.M., 1999)

Tabel 1. Gambaran Klinis Syok Hangat dan Syok Dingin. (Nguyen, H.B. et al, 2006)

	Syok Hangat	Syok Dingin
Perifer	Hangat, flushing	Dingin, lembab, sianotik
Pengisian kapiler	<2detik	>2 detik
Denyut nadi	Normal	Lemah
Denyut jantung	Takikardia	Takikardia atau bradikardi
Takanan darah	Relative normal	Hipotensi
Tekanan nadi	Melebar	Menyempit

### **II.1.6. Laboratorium**

Jumlah sel darah putih sering meningkat pada syok sepsis yang disebabkan oleh bakteri, tetapi bisa juga normal ataupun rendah. Peningkatan bentuk-bentuk imature (band, mielosit, promielosit) umumnya timbul. Kadar glukosa dapat meningkat yang disebabkan dari suatu respon terhadap stress ataupun rendah jika anak kehabisan cadangan glikogen. Kadar elektrolit sering memperlihatkan bukti adanya asidosis metabolic dengan kadar serum bikarbonat yang rendah. Nilai kalsium rendah dari beberapa mekanisme yang berbeda. Sering nilai kalsium terionisasi harus di evaluasi untuk memperoleh penilaian yang benar karena hipoalbuminemia dapat berkembang dengan cepat dari kebocoran kapiler, sehingga tingkat kalsium total rendah. (Schexnayder, S.M., 1999)

### **II.1.7. Diagnosis**

Syok sepsis didiagnosa ketika ada bukti klinis infeksi atau Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), adanya bukti hipoperfusi organ yang disebabkan sepsis (asidosis laktat, output urin menurun, atau status mental berubah) dan hipotensi. (Dellinger, R.P., 2003)

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

SIRS ditemukan jika terdapat 2 atau lebih kriteria dibawah ini, salah satunya harus abnormalitas suhu atau hitung jumlah leukosit.

1. Suhu inti lebih dari 38,5°C atau dibawah 36°C
2. Takikardia, rata-rata denyut jantung lebih dari 2 SD di atas normal berdasarkan usia, tanpa ada stimulus eksternal, pemakaian

- obat lama, atau stimulus nyeri. Bisa juga penyebab tidak dapat dijelaskan tetapi peningkatan denyut jantung menetap 0.5-4 jam
3. Bradikardia, rata-rata denyut jantung kurang dari 10 persen normal berdasarkan usia, tanpa adanya stimulus vagal, obat-obat  $\alpha$  bloker, atau kelainan jantung bawaan. Bisa juga penyebab tidak dapat dijelaskan tetapi penurunan denyut jantung menetap 0.5-4 jam
  4. Takipnu, rata-rata frekuensi nafas lebih dari 2 SD di atas normal berdasarkan usia
  5. Hitung jumlah leukosit meningkat atau turun berdasarkan usia (bukan sekunder oleh kemoterapi induced leukopenia) atau lebih dari 10% netrofil immature.(Khilnani, P., 2005)

Bukti Hipoperfusi Organ:

#### Asidosis Laktat

Mengukur serum laktat dapat memberikan penilaian dari hipoperfusi jaringan. Peningkatan serum laktat menunjukkan bahwa hipoperfusi jaringan yang signifikan dengan pergeseran dari metabolisme aerobik ke metabolisme anaerobik. Semakin tinggi laktat serum, semakin buruk tingkat syok dan semakin tinggi tingkat kematian.

#### Output Urine Menurun

Perfusi ginjal dapat tercermin dengan penurunan output urin. Biasanya, ginjal normal dapat menghasilkan urin 1-2 mL/kg/jam

atau lebih. Ini merupakan mekanisme tubuh terhadap syok, mengalihkan sirkulasi ke organ vital dan mengurangi pengeluaran cairan untuk mempertahankan volume vaskular.

Kerusakan ginjal hasil dari cedera iskemik hipoksia dini, dapat menyebabkan kerusakan tubular ginjal mengarah pada nekrosis tubular akut (ATN) yang membuat output urin dapat digunakan sebagai indikator volume intravaskular yang memadai dan gangguan perfusi.

#### Perubahan Status Mental

Status mental mungkin mencerminkan perfusi ke otak. Perubahan status mental mungkin berhubungan dengan hipoksik iskemik susunan saraf pusat. Status mental yang normal dapat dipertahankan pada pasien syok jika tekanan darah di susunan saraf pusat tersebut cukup, meskipun dengan cara mengurangi perfusi di perifer.

Gangguan mikrosirkulasi berperan pada cedera organ yang terjadi pada pasien dengan sindrom sepsis. Penurunan jumlah fungsional kapiler menyebabkan ketidakmampuan untuk mengekstrak oksigen secara maksimal; kompresi intrinsik dan ekstrinsik kapiler dapat meningkatkan permeabilitas endotel kapiler. Peningkatan permeabilitas endotel menyebabkan edema jaringan luas disebabkan oleh perpindahan cairan kaya protein ke jaringan, jika hal ini terjadi di otak, dapat menyebabkan perubahan status mental.

### II.1.8. Penatalaksanaan

Menurut Surviving Sepsis Campaign 2012 (Phillip, Dellinger, 2012):

#### A. Resusitasi awal

1. Untuk gangguan pernapasan dan hipoksemia mulai dengan masker oksigen atau jika diperlukan dan tersedia, *high flow nasal cannula* oksigen atau CPAP nasofaring (NP CPAP). Untuk meningkatkan sirkulasi, akses intravena perifer atau akses intraosseus dapat digunakan untuk resusitasi cairan dan infus inotropik ketika *central line* tidak tersedia. Jika ventilasi mekanik diperlukan, maka instabilitas kardiovaskular selama intubasi lebih jarang terjadi setelah resusitasi kardiovaskular yang tepat (grade 2C).
2. Tujuan terapi awal resusitasi syok septik: *capillary refill*  $\leq 2$  detik, tekanan darah normal menurut usia, denyut jantung normal tanpa perbedaan antara perifer dan sentral, ekstremitas hangat, urin output  $> 1$  ml/kg/jam, dan status mental normal. Saturasi  $Scvo_2 \geq 70\%$  dan target indeks jantung antara 3,3 dan 6,0 L/ min/m<sup>2</sup>(grade 2C).
3. Ikuti American College of Critical Care Medicine-Pediatric Life Support (ACCM-PALS) pedoman penatalaksanaan syok septik (grade 1C).
4. Evaluasi untuk pneumotoraks, tamponade perikardial, atau keadaan darurat endokrin pada pasien dengan syok refrakter (grade 1C)

## B. Antibiotik dan kontrol infeksi

1. Antibiotik empiris harus diberikan dalam waktu 1 jam dari identifikasi sepsis berat. Kultur darah harus diambil sebelum pemberian antibiotik bila mungkin, tapi ini tidak harus menunda pemberian antibiotik. Obat empiris pilihan harus diubah berdasarkan bukti epidemik dan endemik (misalnya H1N1, MRSA, malaria resisten klorokuin, penisilin-resisten pneumokokus, baru keluar dari ICU, neutropenia) (grade 1D).
2. Klindamisin dan terapi anti-toksin untuk toxic shock syndrome dengan hipotensi refrakter (grade 2D).
3. Kontrol sumber infeksi awal dan agresif (grade 1D).
4. Clostridium difficilecolitis harus diobati dengan antibiotik enteral jika dapat ditoleransi. Vankomisin oral lebih disukai untuk penyakit berat (grade 1A)

## C. Resusitasi cairan

1. Pada negara industri dengan akses inotropik dan ventilasi mekanis, resusitasi awal syok hipovolemik dimulai dengan infus kristaloid isotonik atau albumin dengan bolus hingga 20 mL/kg kristaloid (atau setara albumin) selama 5-10 menit, dititrasi untuk mengatasi hipotensi, peningkatan produksi urin, dan mencapai pengisian kapiler normal, denyut perifer, dan tingkat kesadaran tanpa terjadi hepatomegali atau ronki. Jika terdapat hepatomegali atau ronki maka dukungan inotropik harus diberikan, bukan resusitasi cairan.

Pada anak-anak non-hipotensi dengan anemia hemolitik berat (malaria berat atau krisis sel sabit) transfusi darah dianggap lebih unggul daripada bolus kristaloid atau albumin (grade 2C).

#### D. Inotropik/vasopressor/vasokonstriktor

1. Mulailah dukungan inotropik perifer hingga akses vena sentral dapat dicapai pada anak-anak yang tidak responsif terhadap resusitasi cairan (grade 2C).
2. Pasien dengan curah jantung rendah, systemic vascular resistance yang tinggi dengan tekanan darah normal diberikan terapi vasodilator selain inotropik (grade 2C).

#### E. Extracorporeal Membrane Oksigenasi (ECMO)

1. Pertimbangkan ECMO untuk septic shock yang refrakter pada anak dan gagal napas (grade 2C).

#### F. Kortikosteroid

1. Terapi hidrokortison tepat waktu pada anak dengan refrakter cairan, katekolamin resistant shock, dan dicurigai atau terbukti mutlak(klasik) insufisiensi adrenal (grade 1A).

#### G. Protein C dan Activated Protein Concentrate

Tidak ada rekomendasi sebagaimana tidak lagi tersedia

#### H. Produk darah dan Terapi Plasma

1. Target hemoglobin pada anak-anak sama dengan pada orang dewasa. Selama resusitasi syok, saturasioksigen vena kava superior yang rendah (<70%), target kadar hemoglobin 10 g/dL.



Setelah stabilisasi dan pemulihan dari syok dan hipoksemia, target Hb lebih rendah ( $>7,0$  g/dL) dapat dianggap wajar (grade 1B).

2. Target transfusi trombosit pada anak-anak sama dengan pada orang dewasa (grade 2C).
3. Gunakan terapi plasma pada anak untuk memperbaiki gangguan trombotik purpura yang disebabkan oleh sepsis, termasuk progresif DIC, mikroangiopati trombotik sekunder, dan trombotik trombositopenik purpura (grade 2C).

#### I. Teknik Ventilasi

1. Strategi pelindung paru selama ventilasi mekanik (grade 2C)

#### J. Sedasi / Analgesia / toksisitas obat

1. Sebaiknya penggunaan sedasi dengan tujuan sedasi pada pasien ventilasi mekanik dengan sepsis (grade 1D).
2. Memantau laboratorium toksisitas obat karena metabolisme obat berkurang selama sepsis berat, sehingga anak lebih berisiko mendapatkan efek samping obat (grade 1C).

#### K. Kontrol Glikemik

1. Kontrol hiperglikemia menggunakan target yang sama seperti pada orang dewasa  $\leq 180$  mg/dL. Infus glukosa harus bersamaan dengan terapi insulin pada bayi baru lahir dan anak-anak karena beberapa anak hiperglikemia tidak memproduksi insulin sedangkan yang lain resisten insulin (grade 2C).

#### L. Diuretik dan Terapi Pengganti ginjal

Gunakan diuretik untuk mengatasi kelebihan cairan saat syok telah teratasi, dan jika tidak berhasil continuous venovenous hemofiltration (CVVH) atau intermittent dialisis untuk mencegah kelebihan cairan > 10% total berat badan (grade 2C).

#### M. Profilaksis DeepVein Trombosis (DVT)

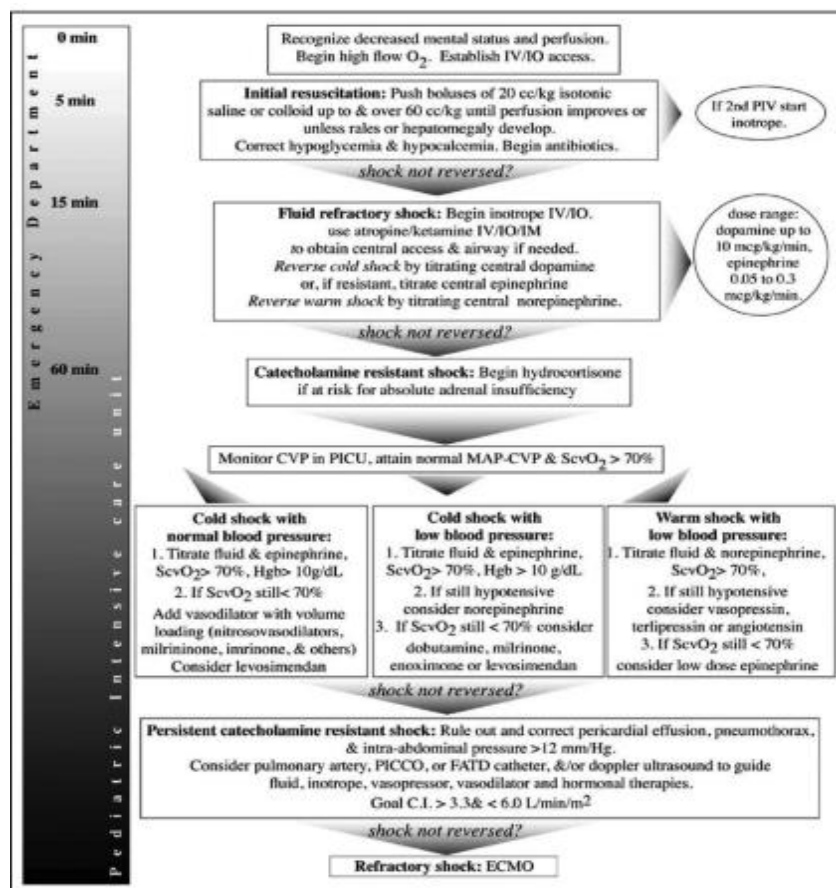
Tidak ada rekomendasi mengenai penggunaan DVT profilaksis pada anak-anak dengan sepsis berat.

#### N. Profilaksis Stress Ulcer (SU)

Tidak ada rekomendasi mengenai penggunaan profilaksis SU pada anak-anak dengan sepsis berat.

#### O. Nutrisi

Nutrisi enteral diberikan kepada anak-anak yang bisa diberi makan enteral, dan makan parenteral pada mereka yang tidak bisa (grade 2C).



Gambar 3. Algoritma American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support guidelines

Early goal directed therapy (EGDT) telah menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup untuk pasien syok septik di emergency department pada studi randomized controlled trial. Selama 6 jam pertama resusitasi, tujuan resusitasi awal dari *sepsis-induced hypoperfusion* adalah:

- Central venous pressure (CVP) 8-12 mm Hg
- Mean arterial pressure (MAP)  $\geq 65$  mm Hg
- Urine output  $\geq 0.5$  mL/kg/jam
- Central venous (superior vena cava) atau mixed venous oxygen saturation  $\geq 70\%$  atau  $\geq 65\%$



penderita syok sepsis berusia kurang dari 2 tahun. Dalam hal status gizi ditemukan bahwa status gizi buruk memiliki luaran yang sangat buruk terhadap kejadian syok sepsis, ini dikarenakan adanya perubahan fungsi sistemik termasuk berkurangnya respon imun, atropi dan peningkatan permeabilitas barrier mukosa usus yang memfasilitasi infeksi dan translokasi kuman. Hal ini akan meningkatkan insiden pneumonia, sepsis dan kondisi lain yang dapat mencetuskan peningkatan mortalitas.(Menezes et al, 2012) Laporan pada pertengahan 1980 an survival rate secara keseluruhan adalah 32%, meskipun pada pasien dengan Cardiac Indek yang normal atau meningkat survival mencapai 67%. Multisenter studi pada anak terakhir menunjukkan perbaikan survival rate (80%) jika dilakukan pemberian suportif kardiovaskular dan pemantauan kateter vena sentral. (Schexnayder, S.M., 1999)

## **II.2. Vascular Cell Adhesion Molecules-1 (VCAM-1)**

Endotelium memainkan fungsi penting dalam mengatur pengedaran leukosit dari ruang intravaskuler ke situs peradangan ekstravaskuler. Mekanisme yang mendasari transmigrasi leukosit telah menjadi fokus perhatian banyak dan peran molekul adhesi dalam proses ini sekarang sudah banyak ditetapkan. Keluarga utama dari protein adhesi yang terlibat dalam proses ini adalah selectins, integrins, keluarga imunoglobulin supergen (ICAM-1 & VCAM-1) dan varian dari keluarga CD44. (Limaye, V.et al, 2008)

VCAM-1 adalah anggota dari superfamili imunoglobulin dan diekspresikan pada endotelium vaskular di situs peradangan dan di lokasi lain, seperti epitel kortikal thymus dan stroma sumsum tulang. Sel mengekspresikan integrin  $\alpha 4\beta 1$  dapat berinteraksi dengan VCAM-1 untuk menengahi kejadian seperti perekrutan leukosit ke situs peradangan dan pengembangan dan aktivasi limfosit. (Rose, D.M. et al, 1999)

Superfamili gen imunoglobulin terdiri dari molekul permukaan sel termasuk reseptor sel T (CD4, CD8, dan CD3 histocompatibility kompleks utama (MHC) kelas I dan II) dan molekul adhesi (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 dan VCAM-1). Dari kebanyakan anggota gen superfamili imunoglobulin, ICAM-1 dan VCAM-1 yang paling relevan dengan transmigrasi leukosit. (Rose, D.M. et al, 1999)

VCAM-1 memediasi adhesi limfosit, monosit, dan eosinofil ke endotelium diaktivasi. Ekspresinya pada Ecs diinduksi oleh IL-1b, IL-4, TNF, dan IFN-g. (Leone, M. et al, 2002)

VCAM-1 adalah molekul adhesi mirip immunoglobulin yang diekspresikan pada sel endotel yang aktif. VCAM-1 mengikat  $\alpha 4\beta 1$  integrin, yang konstitutif pada limfosit, monosit, dan eosinofil. VCAM-1 dapat memediasi kedua jenis adhesi yaitu tipe bergulir dan adhesi kuat, tergantung pada status aviditas dari  $\alpha 4\beta 1$  integrin. Meskipun secara struktural mirip dengan ICAM-1 dan molekul adhesi endotel lainnya, pola VCAM-1 tentang regulasi ini unik. (Ley, K. et al, 2001)

Di antara reseptor adhesi,  $\alpha 4\beta 1$  integrin (VLA-4) dan  $\alpha L\beta 2$  (LFA-1) memainkan peran utama dalam adhesi ketat leukosit ke endotel. Ligan utama mereka pada masing-masing endotelium adalah sel molekul adhesi vaskuler (VCAM) -1 dan molekul adhesi interseluler (ICAM) -1. ICAM-1 tetapi tidak VCAM-1 diekspresikan dalam basal sel istirahat, dan kedua molekul diinduksi pada saat aktivasi oleh sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- $\alpha$ . Meskipun telah dijelaskan bahwa interaksi kedua VLA-4/VCAM-1 dan LFA-1/ICAM-1 memediasi adhesi kuat dari leukosit, hanya pasangan molekul yang terakhir tampaknya diperlukan untuk diapedesis limfosit. (Lee, H.M., 2008)

VCAM-1 merupakan imunoglobulin menyerupai glikoprotein yang diekspresikan pada membran permukaan sel, termasuk sel endotel, makrofag dan sel-sel epitel. VCAM-1 berikatan dengan *Very Late Antigen* 4 (VLA-4). VLA-4 terdiri dari subunit  $\alpha 4$  dan  $\beta 1$  dan diekspresikan pada permukaan limfosit, neutrofil dan eosinofil. VCAM-1 berpartisipasi dalam adhesi dari peredaran leukosit menuju sel endotel dan transmigrasi berikutnya ke intima arteri. (Lee, H.M., 2008)

Bentuk larut VCAM-1 (sVCAM-1) adalah pelepasan setelah pembelahan proteolitik dari bentuk membran terikat pada VCAM-1 di permukaan sel. sVCAM-1 memiliki berat molekul lebih rendah dari VCAM-1 pada sel endotel, akibatnya tidak ada domain sitoplasmik yang tetap berada di sel asal. Ekspresi sVCAM-1 yang telah di *upregulated* oleh sitokin proinflamasi IL-1 dan TNF $\alpha$  dalam pembuluh endotel dan sel otot

halus telah dilaporkan pada beberapa penelitian sebelumnya.(Lee, H.M.,2008)

ICAM-1 dan VCAM-1 adalah dua anggota dari gen superfamili imunoglobulin yang mempunyai peranan penting tetapi berbeda dalam adhesi leukosit pada vascular endotel. Ligan dari VCAM-1 yaitu VLA-4 telah dipostulasikan untuk memainkan peran penting dalam perlekatan monosit ke sel endotel. Ligan-ligan ICAM-1 yaitu, LFA-1 dan makrofag-antigen 1 yang ada pada monosit, limfosit dan neutrofil.(Karasek, D., 2005)

VCAM-1 tidak diekspresikan pada endothelium normal, sedangkan ICAM-1 secara berkesinambungan diekspresikan pada kadar yang rendah.(Lemos, J.A., 2000)

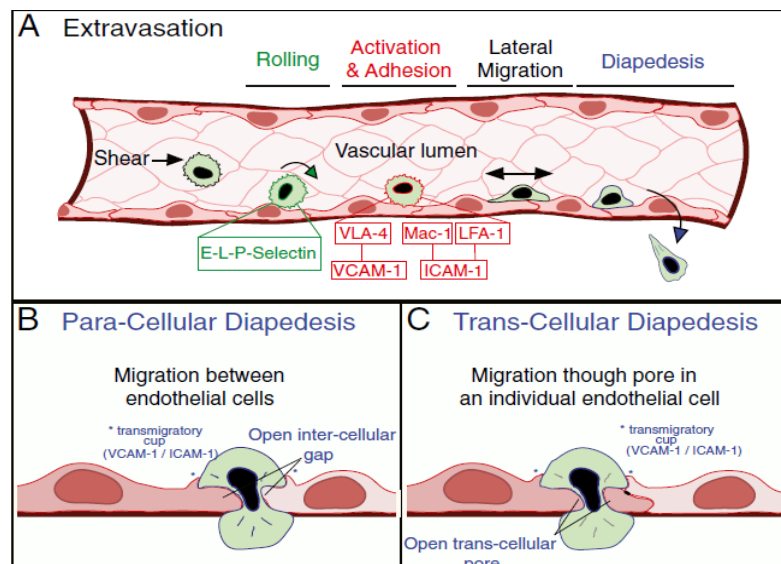
### **II.3. Peran VCAM-1 pada Syok sepsis**

Endotelium memainkan peran penting dalam mediasi vasomotor, perjalanan leukosit, permeabilitas, dan hemostasis. Aktivasi dan disfungsi endotel ditandai dengan peningkatan permeabilitas, vasodilatasi, perekrutan leukosit, dan pergeseran keseimbangan hemostatik ke arah sisi prokoagulan. Endotelium juga mempertahankan hemostasis, yang juga rusak pada sepsis. (Saphiro, N.I. et al, 2010)

Tahap ekstravasasi leukosit. (A) Leukosit pertama-tama menjalani penambatan dan bergulir (*rolling*) pada endotelium, yang dimediasi oleh E-selektin, L-selektin, dan P-selektin dan ligan karbohidratnya. Aktivasi dan adhesi: leukosit bergulir memfasilitasi interaksi dengan kemoatraktan



yang terdapat pada permukaan endotelial, yang pada gilirannya menyebabkan aktivasi leukosit yang memicu adhesi kuat dan tahanan, yang dimediasi oleh makrofag integrin 1 (Mac-1), *leucocyte function antigen-1* 1 (LFA-1) dan *very late antigen-4* 4 (VLA-4) yang mengikat ligan endotel pada *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1*(VCAM-1). Kemudian, leukosit terlibat dalam migrasi lateral di dinding endotelial dalam mencari lokasi transmigrasi, yang dipandu oleh VCAM-1/ICAM-1 yang banyak terdapat *transmigratory cup* (tanda bintang gambar b dan c), pada sel-sel endotelial. Langkah terakhir dalam kaskade ini adalah migrasi transendotelial atau diapedesis, dimana leukosit melintasi barrier endotelial ,baik (B) paraseluler, melalui jembatan junction interendotelial, atau (C) transseluler, melalui formasi pori transeluler (gambar 5). (Rens Zonneveld,2014)



Gambar 5. Tahap ekstravasasi leukosit (Rens Zonneveld, 2014)

Pada endotelium yang normal dan diam tidak mengikat, leukosit-endotelium hanya diaktifkan sebagai respon terhadap sitokin termasuk IL-1 TNFa dan lipopolisakarida, yang mengekspresikan molekul adhesi dan dengan demikian dapat mengikat leukosit. (Limaye, V. et al, 2008)

Selama sepsis berat dan syok sepsis, lipopolisakarida (LPS) yang dilepaskan dari dinding bakteri diyakini menjadi pusat manifestasi shock. LPS merupakan inducer kuat dari pelepasan sitokin. Pada beberapa penelitian, hubungan antara kehadiran tumor necrosis factor (TNF) dalam plasma dan kematian pada pasien syok sepsis, telah mengkonfirmasi bahwa sitokin adalah penanda keparahan dan mediator utama yang terlibat dalam patogenesis syok sepsis. Salah satu sasaran yang paling penting dari LPS dan aksi sitokin pada pembuluh darah, yang mengalami beberapa modifikasi struktural dan fungsional yang menghasilkan aktivasi endotel. Endotelium aktif mengekspresikan reseptor adhesi, yang mengendalikan perjalanan leukosit pada tempat inflamasi. Adhesi endotel-leukosit merupakan salah satu peristiwa yang paling penting dalam proses inflamasi. Pada tahap pertama, selectins memediasi penarikan awal pada dinding pembuluh. penarikan awal ini memungkinkan leukosit untuk bergulir sepanjang dinding pembuluh darah dan merasakan faktor pengaktivasi, seperti kemokin, yang hadir pada permukaan ECs. Hal ini menyebabkan aktivasi integrin leukosit yang termasuk superfamili(Ig) immunoglobulin dan memediasi adhesi kuat, yang diperlukan untuk mencapai imigrasi leukosit melalui ECs. Akhirnya, mereka mengizinkan

leukosit untuk bertransmigrasi ke tempat peradangan. (Leone, M.et al, 2002)

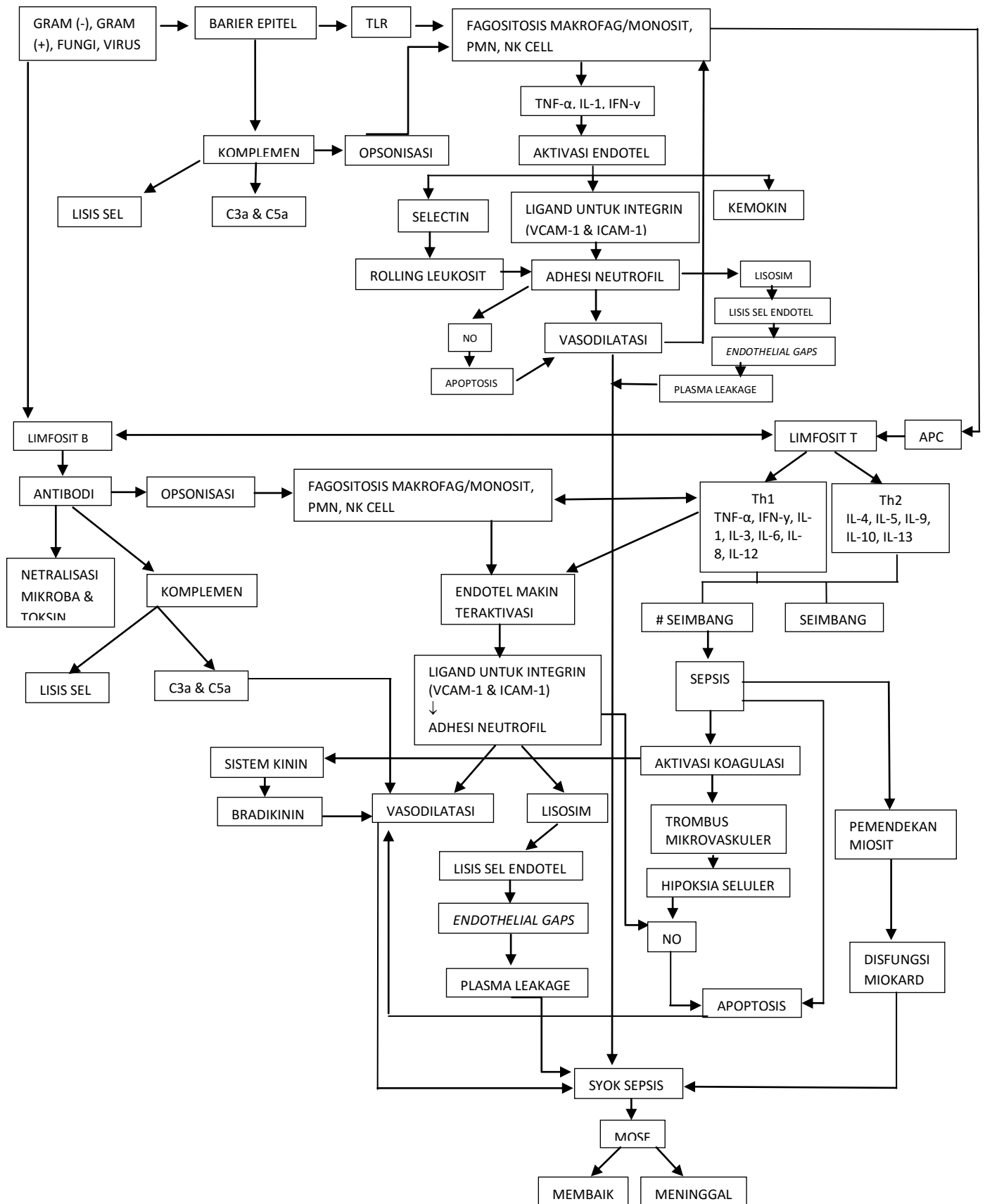
Molekul VCAM-1 merupakan gejala awal yang dapat muncul ke permukaan sel apabila terjadi gangguan terhadap membran sel.

Efek biologis TNF- $\alpha$  yaitu meningkatkan ekspresi molekul adhesi yaitu ICAM-1, VCAM-1, selektin dan integrin ligan pada permukaan endotel pembuluh darah, juga selektin ligan dan integrin pada permukaan leukosit. Ekspresi molekul adhesi tersebut akan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan migrasi leukosit ke tempat infeksi untuk menyingkirkan mikroba.(Manson, A.L, 2002; Abbas, A.K dan Lichtman, A.H., 2013)

Peningkatan terus-menerus dari TNF, sE-Selectin, sP-Selectin, sICAM-1, sVCAM-1 mengkonfirmasi bahwa penandaan dari aktivasi endotel yang berhubungan pada pasien-pasien dengan sepsis berat. Peningkatan dari sICAM-1, sVCAM-1 dan sE-Selectin memberikan bukti bahwa pembuluh endotel diaktivasi pada pasien syok sepsis, yang kemungkinan suatu respon dari kadar TNF yang tinggi dari pasien syok sepsis. (Leone, M.et al, 2002)

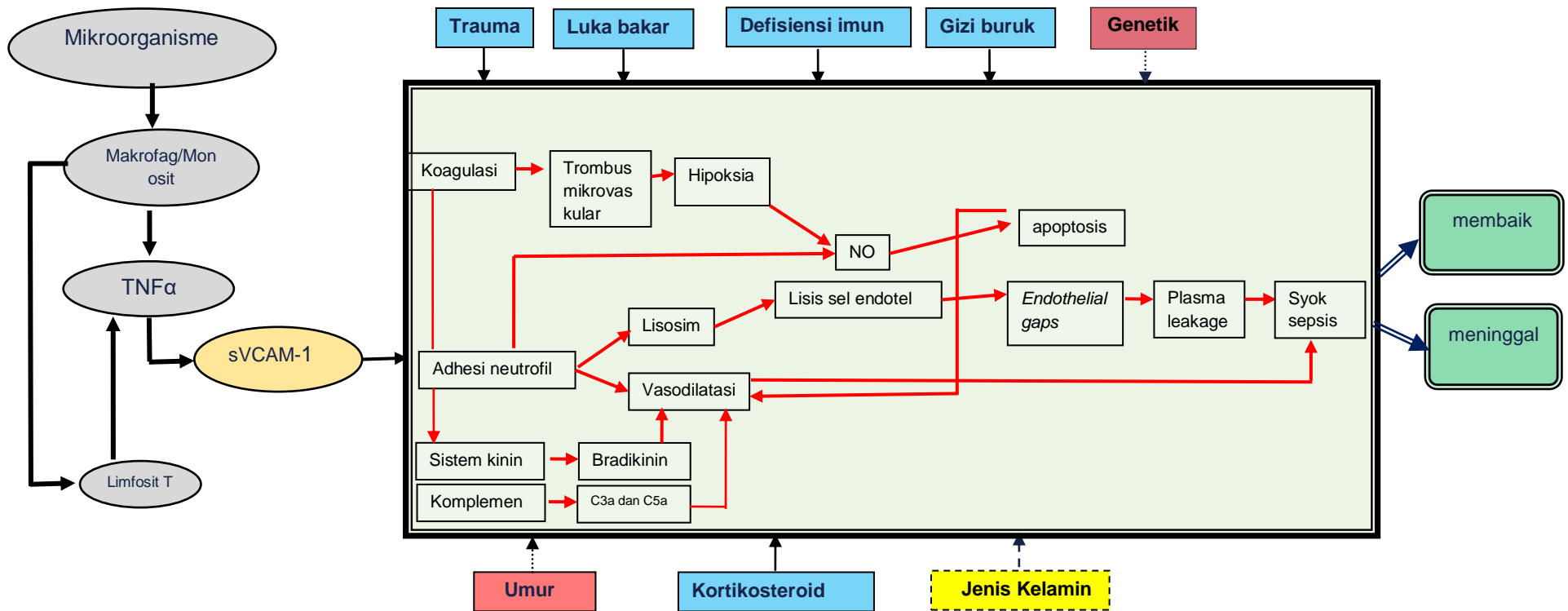
Pada penelitian sebelumnya melihat adanya peningkatan signifikan kadar sVCAM-1 pada penderita syok sepsis dibandingkan dengan syok yang disebabkan bukan dari sepsis. Namun nilai prognostik VCAM-1 pada fasesyok sepsis masih terbatas.(Limaye, V.et al, 2008)

### II.4. KERANGKA TEORI



### BAB III KERANGKA KONSEP

Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran berbagai variabel dalam menjelaskan peran kadar serum VCAM-1 sebagai prediktor *outcome* pasien syok sepsis pada anak.



**Keterangan :**

- Variabel bebas
  - Variabel kendali
  - Variabel tergantung
  - Variabel random
  - Variabel antara
  - Variabel moderator
- 
- Hubungan variabel bebas
  - Hubungan variabel kendali
  - Hubungan variabel tergantung
  - Hubungan variabel random
  - Hubungan variabel antara
  - Hubungan variabel moderator

## **BAB IV**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **IV.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional dengan pendekatan kohort prospektif yaitu terlebih dahulu menentukan sVCAM-1 serum awal kemudian subjek diamati sampai periode tertentu untuk melihat terjadinya *outcome* (membaik atau meninggal).

#### **IV.2. Tempat dan waktu penelitian**

Penelitian dilakukan di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian dilaksanakan mulai bulan february tahun 2017 sampai juni 2017. Pemeriksaan sampel darah dilakukan di Pusat Riset Laboratorium RS Universitas Hasanuddin Makassar.

#### **IV.3. Populasi penelitian**

Populasi penelitian adalah penderita syok sepsis berumur 1 bulan sampai 18 tahun yang menjalani rawat inap di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RS Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

#### **IV.4. Sampel dan cara pengambilan sampel**

Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pengambilan sampel adalah *Consecutive Sampling* yaitu subjek penelitian diperoleh berdasarkan urutan masuknya di rumah sakit. Setelah dilakukan pengambilan darah, sampel darah di sentrifuge untuk diambil serumnya. Kemudian diletakkan

dalam tabung tanpa diberi antikoagulan, disimpan pada suhu stabil 2-8°C selama 2 hari atau -20°C selama 2 bulan.

#### IV.5. Perkiraan besar sampel

Dengan desain kohort prospektif, bila RR 1,75 dianggap bermakna, proporsi syok sepsis pada kelompok dengan peningkatan sVCAM-1 sebesar 0,3, dengan nilai kemaknaan sebesar 0,05 dan *power* sebesar 80% maka perkiraan besar sampel dapat dihitung sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_\alpha \sqrt{2PQ} + z_\beta \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$= \frac{(1,96 \sqrt{2(0,4 \times 0,6)} + 0,842 \sqrt{(0,5 \times 0,5) + (0,3 \times 0,7)})^2}{(0,5 - 0,3)^2} = 70$$

Keterangan :

$$P_2 = 0,3$$

$$P_1 = 0,5$$

$$z_\alpha = 1,96$$

$$z_\beta = 0,842$$

$$P = \frac{1}{2} (P_1 + P_2) = 0,4$$

$$Q = 1 - P = 0,6$$

$$Q_1 = 1 - P_1 = 0,5$$

$$Q_2 = 1 - P_2 = 0,7$$

Hasil perhitungan didapatkan jumlah sampel adalah minimal 70 orang untuk pasien syok sepsis.

## **IV.6. Kriteria Inklusi dan eksklusi**

### **IV.6.1. Kriteria Inklusi**

1. Penderita syok sepsis.
2. Umur 1 bulan sampai 18 tahun.
3. Bersedia menjadi sampel penelitian (mendapat izin dari orang tua/wali) dan menandatangani persetujuan *informed consent*.

### **IV.6.2. Kriteria eksklusi**

1. Penderita dengan trauma
2. Penderita dengan luka bakar
3. Penderita gizi buruk
4. Sedang mendapat pengobatan kortikosteroid jangka lama
5. Pasien dengan defisiensi sistem imun

## **IV.7. Izin penelitian dan *Ethical Clearance***

Dalam melaksanakan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan setelah pemberian informasi (lampiran 1) dan atas seizin orangtua melalui *informed consent* (lampiran 2). Penelitian ini dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (lampiran 3).



## **IV.8. Cara kerja**

### **IV.8.1. Alokasi Subjek**

1. semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam penelitian ini.
2. Sampel penelitian yaitu penderita yang dirawat di PICU yang mengalami syok sepsis kemudian diamati dan pada akhirnya masing-masing kelompok akan terbagi menjadi kelompok yang membaik dan kelompok yang meninggal.

### **IV.8.2. Cara Penelitian**

#### **IV.8.2.1. Prosedur Penelitian**

1. Pasien pada saat masuk rumah sakit penderita umur 1 bulan – 18 tahun didiagnosis dengan menggunakan *International Pediatric Sepsis Consensus 2005*. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi kemudian diambil sampel darahnya untuk pemeriksaan kadar sVCAM-1. Selain itu dicatat umur, jenis kelamin, status gizi, tanda vital (tekanan darah, nadi, pernapasan, suhu, kesadaran), gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium rutin.
2. Selama dalam perawatan, subjek penelitian di observasi sampai terjadi efek (*outcome*) yaitu penderita syok sepsis yang membaik atau yang meninggal.
3. Hasil akhir yang diamati adalah *outcome* (membaik atau yang meninggal).

#### IV.8.2.2. Prosedur Pemeriksaan

1. Pengukuran berat badan menggunakan timbangan injak dan timbangan baring yang sudah ditera dengan ketelitian 50 gram.
2. Pengukuran panjang/tinggi badan untuk usia < 2 tahun pengukuran panjang badan menggunakan infantometer dan usia > 2 tahun pengukuran tinggi badan menggunakan *microtoise* dengan ketelitian 0,1 cm.

Cara pengukuran panjang badan dengan menggunakan infantometer: 1) Letakkan alat pengukur pada alas rata. 2) Letakkan alat ukur pada posisi panel kepala di sebelah kiri dan panel penggeser di sebelah kanan pengukur. Panel kepala adalah bagian yang tidak bisa digeser. 3) Geser bagian panel sampai diperkirakan sesuai untuk meletakkan bayi/anak. 4) Baringkan bayi/anak dengan posisi terlentang, diantara kedua siku dan kepala bayi/anak menempel pada bagian panel yang tidak dapat digeser. 5) Rapatkan kedua kaki dan tekan lutut bayi/anak sampai lurus. Tekan telapak kaki bayi/anak sampai membentuk siku kemudian geser bagian panel yang dapat digeser sampai menempel pada telapak kaki bayi/anak. 6) Bacalah panjang bayi/anak pada skala ke arah angka yang lebih besar.

Cara pengukuran tinggi badan dengan menggunakan *microtoise* : 1) Anak memandang lurus ke depan dengan kepala pada

posisi horizontal *Frankfurt plane*, 2) kedua lengan berada di samping, 3) kedua kaki dan lutut lurus, 4) bahu, pantat dan tumit menyentuh papan pengukur.

3. Pengukuran frekuensi nadi dengan menghitung pulsasi arteri radialis selama 1 menit .
4. Pengukuran frekuensi pernapasan dengan menghitung gerakan pernapasan yang terasa pada tangan pemeriksa yang diletakkan pada dinding perut atau dinding dada penderita selama 1 menit.
5. Pengukuran tekanan darah

Anak berbaring terlentang dengan lurus disamping badan setinggi jantung dengan memakai manset ukuran sebagai berikut 3 inchi (7,5 cm) untuk anak umur 1 – 5 tahun, 4 inchi (10 cm) untuk anak umur 6 – 12 tahun, 5 inchi (12,5 cm) untuk anak-anak umur > 12 tahun. Tekanan darah diukur dengan cara memasang manset melingkari lengan atas dengan lengan bawah lebih kurang 3 cm dari siku. Manset dipompa sampai denyut nadi arteri radialis tidak teraba, kemudian dipompa terus sampai denyut nadi arteri radialis teraba, kemudian dipompa terus sampai 20-30 mmHg lagi. Sambil mendengar dengan stetoskop pada arteri brachialis di fossa kubiti, kosongkan manometer perlahan-lahan dengan kecepatan 2-3 mmHg perdetik. Pada penurunan air raksa ini akan terdengar

bunyi korotkoff. Tekanan sistolik adalah saat mulai terdengar bunyi korotkoff I, sedangkan takanan diastolik adalah saat mulai terdengar bunyi korotkoff IV

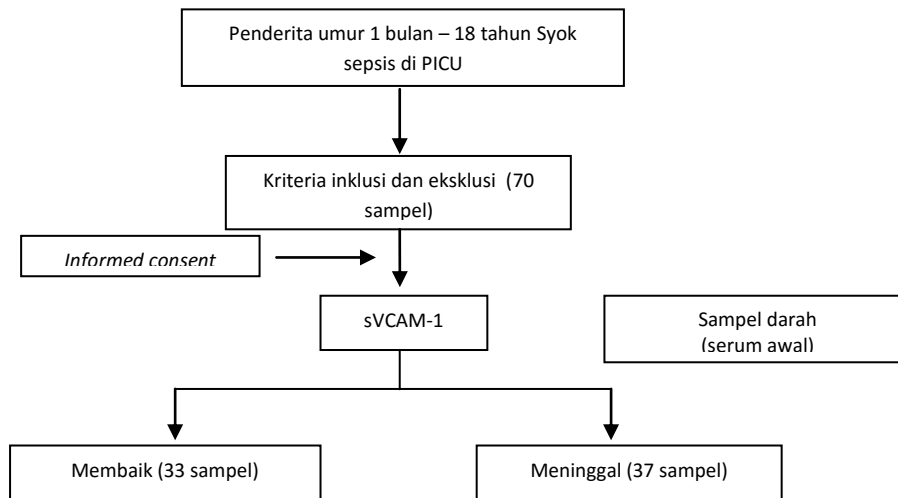
6. Pemeriksaan suhu tubuh diukur dengan thermometer air raksa pada daerah aksila dengan cara dijepit selama 5 menit kemudian dicatat.
7. Pemeriksaan nilai leukosit dengan menggunakan *blood analyser*.
8. Pemeriksaan nilai IT ratio dengan menggunakan Analisa Darah Tepi.
9. Pemeriksaan kadar sVCAM-1

#### **IV.8.2.3. Evaluasi Klinik dan Laboratorium**

Parameter klinik dan laboratorium yang di evaluasi adalah :

1. *Outcome* (membaik dan meninggal)
2. Kadar sVCAM-1

#### IV.8.2.4. Skema alur penelitian



### IV.9. Identifikasi dan klasifikasi variabel

#### IV.9.1. Identifikasi Variabel

- *Outcome* (membaik atau meninggal)
- sVCAM-1
- Umur, jenis kelamin
- Status gizi
- Penyakit defisiensi imun
- Pemberian kortikosteroid jangka lama

#### IV.9.2. Klasifikasi Variabel

##### IV.9.2.1. Berdasarkan jenis data dan skala pengukuran

- sVCAM-1 merupakan variabel numerik
- *Outcome* (membaik atau meninggal) merupakan variabel kategorikal

##### IV.9.2.2. Berdasarkan peran atau fungsi kedudukannya

- Variabel bebas adalah sVCAM-1

- Variabel tergantung adalah *outcome* (membaik atau meninggal).
- Variabel antara adalah proses biologis yang terjadi pada penderita syok sepsis (tidak diukur).
- Variabel random adalah jenis kelamin
- Variabel kendali adalah gizi buruk, kortikosteroid, trauma, luka bakar, defisiensi imun.
- Variabel moderator adalah umur, dan genetik.

#### **IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif**

##### **IV.10.1. Definisi Operasional**

1. Sepsis adalah SIRS disertai bukti infeksi
2. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*(SIRS) adalah respon inflamasi secara sistemik yang bermanifestasikan minimal 2 dari 4 kriteria berikut dan salah satunya harus instabilitas suhu atau jumlah leukosit yang abnormal :
  - Suhu tubuh  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - Takikardia, didefinisikan sebagai rerata denyut jantung  $> 2$  SD diatas normal menurut usia, tanpa adanya stimulus eksternal, obat-obat kronik, atau stimulasi nyeri; atau peningkatan persisten dalam 0,5-4 jam tanpa diketahui sebabnya atau pada anak  $< 1$  tahun: bradikardia yang didefinisikan sebagai rerata denyut jantung  $< 10$ th persentil menurut umur tanpa adanya stimulus vagal eksternal, obat  $\beta$  Blocker, atau penyakit jantung kongenital;

atau depresi persisten yang terjadi > 0,5 jam tanpa diketahui sebabnya.

- Rerata laju pernafasan > 2 SD diatas normal menurut umur atau penggunaan ventilasi mekanik untuk proses akut yang tidak berhubungan dengan penyakit neuromuskular atau dibawah pengaruh anestesi umum.
  - Peningkatan atau penurunan jumlah leukosit menurut umur (bukan akibat sekunder dari lekopenia yang diinduksi oleh kemoterapi) atau ditemukan neutrofil imatur > 10%.
3. Bukti infeksi meliputi temuan pada pemeriksaan fisik atau pencitraan, atau laboratorium (misalnya ditemukan sel leukosit pada cairan tubuh yang steril, perforasi viskus, pneumonia pada radiologi thorax, kultur darah, peteki atau purpuric rash atau purpura fulminan)
4. Syok sepsis adalah sepsis yang disertai dengan disfungsi kardiovaskular. Disfungsi kardiovaskular adalah walaupun diberikan bolus cairan isotonik intravena  $\geq 40$  ml/kgBB dalam 1 jam tetap bermanifestasi sebagai hipotensi < 5th persentil menurut umur atau tekanan darah sistolik < 2SD dibawah normal menurut umur, membutuhkan obat vasoaktif, asidosis metabolik yang tidak diketahui penyebabnya: *base deficit* > 5,0 mEq/L, peningkatan kadar laktat darah arteri > 2 kali batas atas nilai normal, oliguria (urin output < 0,5 ml/kgbb/jam) dan *capillary refill time* > 3 detik.

Warm syok ditandai dengan perfusi menurun, perabaan nadi kuat, produksi urin menurun, pengisian kapiler melambat, ekstremitas teraba hangat (predominan vasodilatasi).

Cold syok ditandai dengan perfusi menurun, perabaan nadi lemah, tekanan nadi sempit, ekstremitas teraba dingin atau mottled (predominan vasokonstriksi).

5. Tekanan darah adalah tekanan darah yang diukur dengan memakai manset ukuran standar untuk anak; sfigmomanometer air raksa pada lengan.
6. Jumlah leukosit adalah kadar leukosit yang diukur dengan *blood analyser (Sysmex)*
7. Jenis kelamin adalah laki-laki atau perempuan berdasarkan keterangan orang tua yang dicocokkan dengan pemeriksaan fisik.
8. Umur adalah usia kronologis berdasarkan tanggal pemeriksaan dikurangi tanggal lahir yang dihitung dalam tahun.
9. Status gizi adalah keadaan gizi yang ditentukan berdasarkan parameter berat badan aktual dikali 100% dan dibagi berat badan pada persentil 50 (berat badan ideal) dari grafik NCHS 2000 menurut tinggi badan aktual sesuai umur yang dinyatakan dalam persen (untuk umur > 5 tahun). Sedangkan untuk umur < 5 tahun diplot pada kurva *Z score* WHO 2006 sesuai umur dan jenis kelamin penderita.



10. VCAM-1 adalah suatu molekul adhesi yang diekspresikan oleh sel endotel yang teraktivasi akibat adanya sitokin inflamasi, dan berfungsi mengatur adhesi dan migrasi leukosit sepanjang endotel. VCAM-1 setelah mengalami proses proteolisis akan ditemukan dalam bentuk *soluble* di sirkulasi dan dapat diukur kadarnya. Kadar sVCAM diukur dengan teknik kuantitatif *Sandwich Enzyme Immunoassay*. Satuan dalam pemeriksaan ini adalah nanogram per milliliter (ng/ml).
11. Sampel darah awal adalah pengambilan darah vena penderita syok sepsis untuk pemeriksaan molekul adhesi (VCAM-1) pada saat awal terdiagnosis syok sepsis.
12. Membaik adalah kondisi pasien tidak meninggal atau keluar dari PICU.
13. Meninggal dunia adalah suatu keadaan yang ditandai oleh berhentinya aktivitas ketiga sistem penunjang kehidupan yaitu sistem susunan saraf pusat, jantung, dan paru yang ditandai oleh berhentinya denyut jantung, frekuensi bernapas dan hilangnya kesadaran dan refleks normal tubuh secara permanen atau tetap.
14. Luka bakar adalah kerusakan jaringan yang dapat disebabkan oleh luka thermal, elektrik, dan kimiawi. Luka bakar sering memberikan gejala sindroma respon inflamasi sistemik karena aktivasi mediator proinflamatori akibat peningkatan aktivitas makrofag (Cakir B dan Yegen BC, 2004)

15. Trauma adalah cedera yang disebabkan oleh kekuatan fisik seperti tabrakan, jatuh, tenggelam, luka tembak, luka bakar/ kebakaran, luka tusuk/ serangan tumpul dengan manifestasi klinis sindroma respon inflamasi sistemik tanpa disertai infeksi. (Lenz dkk, 2007)
16. Defisiensi imun adalah defisiensi imunitas seluler, ditandai dengan infeksi oportunistik yang berakibat fatal. Hal ini berhubungan erat dengan berkurangnya kekebalan tubuh, yang prosesnya tidak terjadi seketika. Biasanya disertai gejala klinis seperti oral thrush, diare kronik, dan malnutrisi berat (Delves dan Roitt, 2000)

#### **IV.10.2. Kriteria Objektif**

1. Sepsis adalah bukti infeksi disertai minimal 2 dari 4 kriteria berikut dan salah satunya harus instabilitas suhu atau jumlah leukosit yang abnormal (International Pediatric Sepsis Consensus 2005):
  - Suhu tubuh  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - Takikardia, didefinisikan sebagai rerata denyut jantung  $> 2$  SD diatas normal menurut usia, tanpa adanya stimulus eksternal, obat-obat kronik, atau stimuli nyeri; atau peningkatan persisten dalam 0,5-4 jam tanpa diketahui sebabnya atau pada anak  $< 1$  tahun: bradikardia yang didefinisikan sebagai rerata denyut jantung  $< 10^{\text{th}}$  persentil menurut umur tanpa adanya stimulus vagal eksternal, obat  $\beta$  Blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau depresi persisten yang terjadi  $> 0,5$  jam tanpa diketahui sebabnya.

- Rerata laju pernafasan > 2 SD diatas normal menurut umur atau penggunaan ventilasi mekanik untuk proses akut yang tidak berhubungan dengan penyakit neuromuskular atau dibawah pengaruh anestesi umum.
  - Peningkatan atau penurunan jumlah leukosit menurut umur (bukan akibat sekunder dari lekopenia yang diinduksi oleh kemoterapi) atau ditemukan neutrofil imatur > 10%.
2. Syok sepsis adalah sepsis dengan disfungsi kardiovaskular, yaitu walaupun diberikan bolus cairan isotonik intravena  $\geq 40$  ml/kgBB dalam 1 jam tetap bermanifestasi sebagai hipotensi < 5th persentil menurut umur atau tekanan darah sistolik < 2SD dibawah normal menurut umur, membutuhkan obat vasoaktif, asidosis metabolik yang tidak diketahui penyebabnya: *base deficit* > 5,0 mEq/L, peningkatan kadar laktatdarah arteri > 2 kali batas atas nilai normal, oliguria (urin output < 0,5 ml/kgbb/jam) dan *capillary refill time* > 3 detik
3. Tanda vital dan laboratorium spesifik menurut umur pada pasiensepsis (denyut jantung, pernafasan, jumlah leukosit)

Age Group <sup>a</sup>	Heart Rate, Beats/Min <sup>b,c</sup>		Respiratory Rate, Breaths/Min <sup>d</sup>	Leukocyte Count, Leukocytes $\times 10^3/mm^3$ <sup>36,c</sup>
	Tachycardia	Bradycardia		
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5
2-5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6
6-12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5

4. Hipotensi adalah tekanan darah dibawah persentil 5th atau dibawah 2 SD menurut umur.

Tekanan darah sistolik < 5th menurut umur adalah :

1 bulan - 1 tahun : < 100 mmHg

2 tahun - 5 tahun : < 94 mmHg

6 tahun - 12 tahun : <105 mmHg

13 tahun – 18 tahun : < 117 mmHg

Tekanan darah diastolik < 5th menurut umur adalah:

1 bulan-1 tahun : < 53 mmHg

2 tahun - 5 tahun : < 53 mmHg

6 tahun – 12 tahun : < 57 mmHg

>12 tahun : < 66-80 mmHg

5. Status gizi berdasarkan parameter NCHS 2000 untuk anak usia > 5 tahun :

- a. Gizi lebih jika berat badan aktual terhadap berat badan ideal menurut tinggi badan aktual dikalikan 100% terletak pada 110-120%
- b. Gizi baik jika berat badan aktual terhadap berat badan ideal menurut tinggi badan aktual dikalikan 100% terletak pada 90-100%
- c. Gizi kurang jika berat badan aktual terhadap berat badan ideal menurut tinggi badan aktual dikalikan 100% terletak pada 70-90%

- d. Gizi buruk jika berat badan aktual terhadap berat badan ideal menurut tinggi badan aktual dikalikan 100% terletak pada  $< 70\%$   
Status gizi berdasarkan parameter WHO-NCHS untuk anak usia  $< 5$  tahun, berdasarkan berat badan menurut umur :
  - a. Gizi lebih jika didapatkan  $> 2$  SD sampai  $3$  SD
  - b. Gizi baik jika didapatkan  $\geq -2$  SD sampai  $2$  SD
  - c. Gizi kurang jika didapatkan  $< -2$  SD sampai  $\geq -3$  SD
  - d. Gizi buruk jika didapatkan  $< -3$  SD
- 6. Nilai normal sVCAM-1 (teknik kuantitatif Sandwich Enzyme Immunoassay) berkisar antara  $0,18$  ng/ml

#### **IV.11. Pengolahan dan analisis data**

Semua data yang diperoleh dicatat dalam formulir data penelitian, kemudian dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data. Selanjutnya dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu :

##### **IV.11.1. Analisis Univariat**

Digunakan untuk deskripsi karakteristik data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rerata, standar deviasi dan frekuensi.

#### IV.11.2. Analisis Bivariat

a. Uji *student t*

Digunakan untuk membandingkan variabel berskala numerik antara dua kelompok yang tidak berpasangan, yang datanya terdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama. Dalam hal ini membandingkan rerata kadar VCAM-1 serum awal penderita syok sepsis terhadap *outcome* membaik dan meninggal

b. Uji *Mann Whitney*

Digunakan untuk membandingkan variabel berskala numerik antara dua kelompok yang tidak berpasangan, yang datanya tidak berdistribusi normal dan mempunyai varian berbeda. Untuk uji normalitas digunakan uji *Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk*, untuk uji kesamaan varian digunakan uji *Levene*.

c. Uji  $X^2$  (Chi square) atau *Fisher Exact test*

Digunakan untuk membandingkan 2 variabel yang berskala nominal antara 2 kelompok atau lebih yang tidak berpasangan. Dalam hal ini adalah untuk menentukan kemaknaan hubungan faktor prognostik dengan *outcome* berupa membaik dan meninggal pada penderita syok sepsis

d. Untuk menilai ketepatan batasan kadar sVCAM-1 serum awal sebagai prediktor, dihitung nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatifnya (dengan IK 95%)

Tabel 2. Nilai prognostik kadar sVCAM-1

sVCAM-1 (ng/ml)	Kelompok		Jumlah
	Membaik	Meninggal	
$\geq X$	A	B	A+B
$< X$	C	D	C+D
jumlah	A+C	B+D	A+B+C+D

X : batas nilai kadar serum sVCAM-1 yang hendak diuji satu persatu

$$\text{Sensitivitas} = \frac{A}{A+C} \times 100\%$$

$$\text{Spesifisitas} = \frac{D}{B+D} \times 100\%$$

$$\text{Nilai prediksi positif} = \frac{A}{A+B} \times 100\%$$

$$\text{Nilai prediksi negatif} = \frac{D}{C+D} \times 100\%$$

- e. Membuat *Receiver Operator Curve* (ROC) : untuk menentukan satu nilai diagnostik kadar serum awal sVCAM-1
- f. Menghitung *crude odds ratio* dengan interval kepercayaan (IK) 95% untuk menentukan besarnya peluang untuk membaik dan meninggal penderita syok sepsis bila mempunyai faktor prediktor dibandingkan jika tidak mempunyai faktor prediktor.

Hasil uji hipotesis ditetapkan sebagai berikut :

1. Tidak bermakna, bila  $p > 0,05$
2. Bermakna, bila  $p \leq 0,05$
3. Sangat bermakna, bila  $p < 0,01$

4. *Odds ratio* dengan IK 95%  $> 1$  menunjukkan bahwa faktor yang diteliti memang merupakan faktor prognostik
5. *Odds ratio* dengan IK 95% antara  $< 1$  sampai  $> 1$  menunjukkan bahwa faktor yang diteliti bukan merupakan faktor prognostik dan faktor protektif.
6. *Odds ratio* dengan IK 95%  $< 1$  menunjukkan bahwa faktor yang diteliti merupakan faktor protektif.

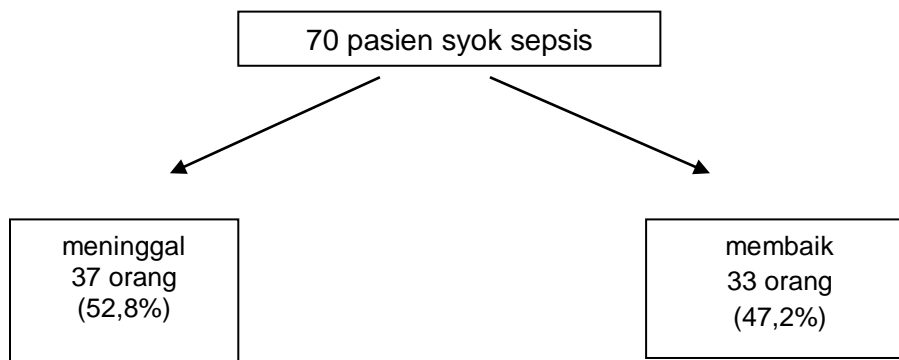


## BAB VI

### HASIL PENELITIAN

#### VI.1. Jumlah sampel

Selama jangka waktu penelitian mulai bulan Februari 2017 sampai dengan Juni 2017, telah dilakukan penelitian kohort prospektif tentang nilai prognostik kadar sVCAM-1 penderita syok sepsis pada anak di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, terhadap 70 penderita syok sepsis yang berusia 1 bulan sampai 18 tahun. Dari 70 penderita terdiagnosis syok sepsis, yang memenuhi kriteria inklusi, terdapat 37 (52,8%) penderita yang meninggal dan 33 (47,2%) penderita yang membaik.



#### VI.2. Karakteristik sampel

Karakteristik sampel pada kelompok syok sepsis yang meninggal dan membaik dapat dilihat pada tabel 3. Pada kelompok syok sepsis terdapat 22 (59,5%) laki-laki yang meninggal dan 21 (63,6%) laki-laki yang

membalik, sedangkan pada kelompok perempuan terdapat 15 (40,5%) yang meninggal dan 12 (36,4%) yang membaik.

Pada kelompok syok sepsis yang meninggal terdapat 22 orang (59,5%) gizi baik, 15 orang (40,5%) gizi kurang, sedangkan pada kelompok syok sepsis yang membaik terdapat 18 orang (54,5%) gizi baik dan 15 orang (45,5%) gizi kurang.

Umur penderita pada kelompok syok sepsis yang meninggal mempunyai nilai rata-rata 4,87 tahun (IK 95% 0,10-17,90) dan yang membaik mempunyai nilai rata-rata 6,38 tahun (IK 95% 0,20-16,30).

Kadar sVCAM-1 awal kelompok syok sepsis yang meninggal memiliki nilai mean 446,25, nilai median 428,14, standar deviasi 121,95 dengan nilai rentangan 318,55-882,38, sedangkan pada kelompok syok sepsis yang membaik memiliki nilai mean 257,06, nilai median 226,58, standar deviasi 48,53 dengan nilai rentangan 97,94-312,46.

Fokus infeksi terbanyak pada penelitian ini adalah infeksi saluran nafas, kemudian diikuti oleh infeksi sistem saraf pusat, kardiovaskular dan gastrointestinal.

Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik sampel	Syok sepsis		Nilai p
	Meninggal n=37 (%)	Membaik n=33 (%)	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	22 (59,5 %)	21(63,6 %)	0,720*
Perempuan	15(40,5%)	12 (36,4 %)	
Status gizi			
Baik	22 (59,5%)	18 (54,5%)	0,678*
Kurang	15 (40,5%)	15 (45,5%)	
Umur (tahun)			
Mean	4,87	6,38	0,153**
Median	2,30	4,6	
Standar Deviasi	5,25	5,34	
Minimum-maximum	0,10-17,90	0,20-16,30	
sVCAM-1 (ng/ml)			
Mean	446,24	257,06	0,000**
Median	428,14	266,58	
Standar Deviasi	121,95	48,53	
Minimum-maximum	318,55-882,38	97,94-312,46	
Fokus infeksi			
- Respirasi	19 (51,3 %)	16 ( 48,5 % )	
- SSP	14 (37,7%)	10 (30,3)	
- Saluran kemih	2 (5,4%)	3 (9,09%)	
- Gastrointestinal	2 (5.4%)	2 (6,06 % )	
- kardiovaskular		1 (3,03%)	
- lain-lain		1 (3,03%)	

\*Uji *Chi-square*\*\*Uji *Mann-Whitney U*

Analisis hubungan jenis kelamin dengan *outcome* penderita syok sepsis dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Distribusi jenis kelamin antara kelompok syok sepsis yang meninggal dengan yang membaik

Jenis kelamin	Syok sepsis		Total
	Meninggal	Membaik	
Laki-laki	22 (59,5%)	21 (63,6%)	43 (61,4%)
Perempuan	15 (40,5%)	12 (36,4%)	27 (38,6%)
Total	37 (100%)	33 (100%)	70 (100%)

*Chi-square*  $X^2 = 0,12$        $df = 1$        $p = 0,720$  ( $p > 0,05$ )

Pada kelompok penderita syok sepsis yang meninggal jumlah anak laki-laki sebesar 59,5% dan anak perempuan 40,5%. Pada kelompok syok sepsis yang membaik jumlah anak laki-laki 63,6% dan anak perempuan 36,4%. Analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal distribusi jenis kelamin antara kedua kelompok tersebut dengan nilai  $p = 0,720$  ( $p > 0,05$ ).

Analisis hubungan status gizi dengan *outcome* menjadi meninggal atau membaik pada syok sepsis dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Distribusi status gizi antara kelompok syok sepsis yang meninggal dengan yang membaik

Status gizi	Syok sepsis		Total
	Meninggal	Membaik	
Baik	22 (59,5%)	18 (54,5%)	40 (57,2 %)
Kurang	15 (40,5%)	15 (45,5%)	30 (42,8%)
Total	37 (100 %)	33 (100 %)	70 (100 %)

*Chi square*  $X^2 = 0,172$        $df = 1$        $p = 0,678$  ( $p > 0,05$ )

Pada kelompok penderita syok sepsis yang meninggal jumlah status gizi baik sebesar 59,5% dan gizi kurang sebesar 40,5%. Pada kelompok penderita syok sepsis yang membaik jumlah status gizi baik sebesar 54,5% dan gizi kurang sebesar 45,5%. Analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal *outcome* menjadi meninggal atau membaik berdasarkan status gizi dengan nilai  $p = 0,678$  ( $p > 0,05$ ).

Pada uji normalitas menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov untuk umur penderita dan kadar sVCAM-1 didapatkan distribusi yang tidak normal ( $< 0,05$ ), sehingga digunakan uji Mann Whitney.

Nilai rerata umur pada kelompok syok sepsis yang meninggal atau membaik dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Nilai rerata umur pasien syok sepsis pada kelompok yang meninggal dan membaik,

Umur (tahun)	Syok sepsis	
	meninggal n =37	membaik n =33
Mean	4,87	6,38
Median	2,30	4,6
Standar Deviasi	5,25	5,34
Minimum- maximum	0,10-17,90	0,20-16,30
Uji Mann Whitney	p=0,153 (p>0,05)	

Analisis statistik pada tabel 6 memperlihatkan umur penderita syok sepsis yang meninggal memiliki nilai median 2,3 tahun dan rentangan 0,1-17,9 tahun. Sedangkan penderita syok sepsis yang membaik memiliki nilai median 4,6 tahun dan rentangan 0,2-16,3 tahun. Hasil uji Mann Whitney memperlihatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dengan nilai  $p = 0,153$  ( $p > 0,05$ ).

### VI.3. Evaluasi hasil pemeriksaan kadar sVCAM-1 awal

#### VI.3.1. Kadar sVCAM-1 awal

Nilai rerata kadar serum sVCAM-1 awal antara pasien syok sepsis yang meninggal dan membaik dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Nilai rerata kadar sVCAM-1 awal antara pasien syok sepsis yang meninggal dan yang membaik

sVCAM-1 (ng/ml)	Syok sepsis	
	Meninggal n =37	Membaik n =33
Mean	446,24	257,06
Median	428,14	266,58
Standar deviasi	121,95	48,58
Minimum- maximum	318,55-882,38	97,94-312,46
Uji Mann Whitney	p = 0,000 (<0,001)	

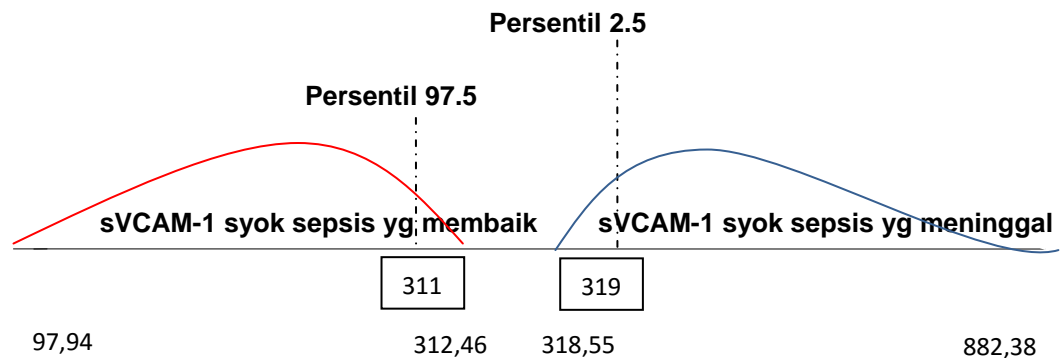
Kadar sVCAM-1 awal penderita syok sepsis yang meninggal memiliki nilai median 428,14 ng/ml dan rentangan 318,55-882,38 ng/ml. Sedangkan penderita syok sepsis yang membaik memiliki nilai median 266,58 dan rentangan 97,94-312,46 ng/ml. Hasil uji Mann Whitney memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan sangat bermakna antara kedua kelompok ini dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,001$ ).

### VI.3.2. Penentuan titik potong kadar sVCAM-1 awal terhadap outcome

Nilai-nilai titik potong (*cut off point*) kadar sVCAM-1 awal sebagai batas pemisah antara kelompok syok sepsis yang meninggal dan yang membaik didapatkan melalui tahapan berikut :

1. menentukan nilai terendah dan tertinggi titik potong.

Penentuan nilai terendah dan tertinggi titik potong diperlihatkan pada gambar 8.



Gambar 6. Daerah titik potong kadar sVCAM-1 awal antara kelompok syok sepsis yang meninggal dan kelompok syok sepsis yang membaik.

Pada gambar 6, memperlihatkan nilai titik potong terendah terletak pada persentil ke 2,5 dari kadar sVCAM-1 awal pada kelompok meninggal yaitu 319 ng/ml. Nilai titik potong tertinggi terletak pada persentil 97,5 dari kadar sVCAM-1 awal pada kelompok membaik yaitu 311 ng/ml. Jadi batas pemisah tersebut terletak antara nilai kadar sVCAM-1 awal 311 ng/ml sampai 319 ng/ml.

2. Menghitung ketepatan prognostik kadar sVCAM-1 awal dengan ROC (sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan *Area Under Curve (AUC)*) setiap titik potong.

Analisis perbandingan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif untuk kadar sVCAM-1 awal pada setiap nilai titik potong (311 ng/ml, 312 ng/ml, 313 ng/ml, 314 ng/ml, 315 ng/ml, 316 ng/ml, 317 ng/ml, 318 ng/ml, 319 ng/ml) dapat dilihat pada tabel 8.



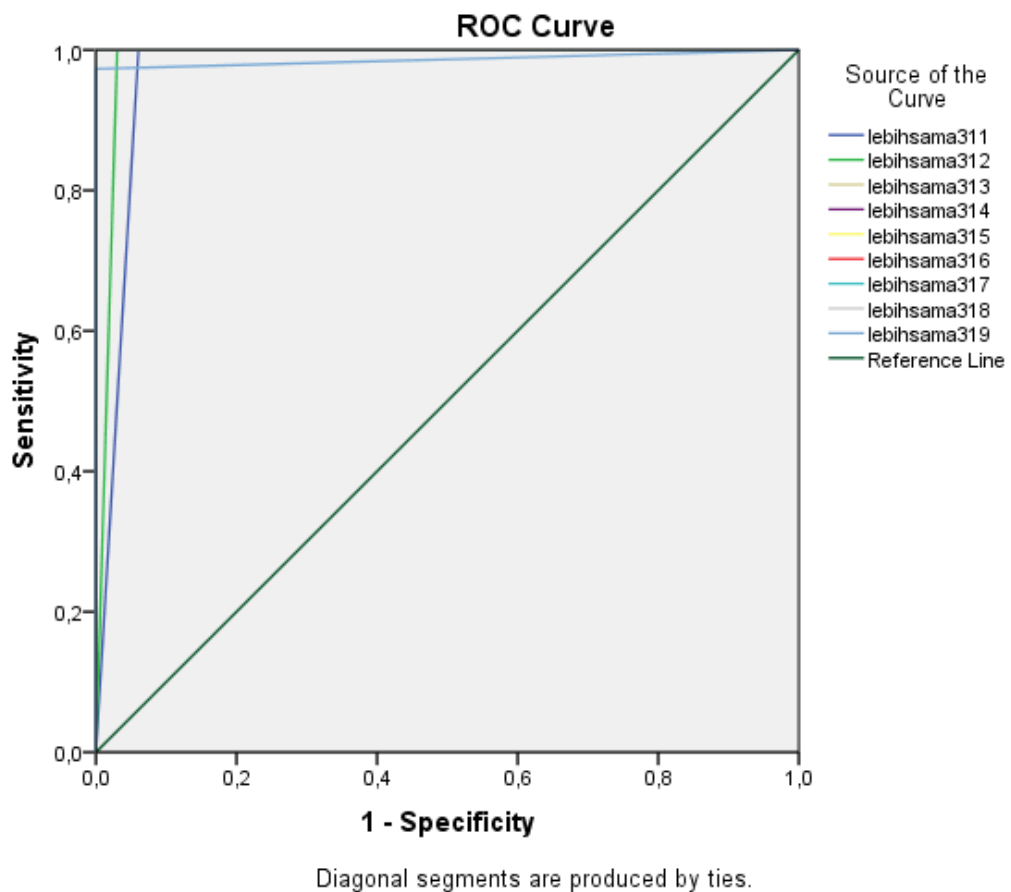
Tabel 8. Nilai ROC (Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif & *Area Under Curve (AUC)* dari masing-masing nilai sVCAM-1 awal

sVCAM-1 (ng/ml)	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Nilai Prediksi Positif (%)	Nilai Prediksi Negatif (%)	Area Under Curve	P
≥ 311	94,9	100	100	93,9	0,970	0,00
≥ 312	97,4	100	100	93,9	0,985	0,00
≥ 313	100	100	100	100	1,000	0,00
≥ 314	100	100	100	100	1,000	0,00
≥ 315	100	100	100	100	1,000	0,00
≥ 316	100	100	100	100	1,000	0,00
≥ 317	100	100	100	100	1,000	0,00
≥ 318	100	100	100	100	1,000	0,00
≥ 319	100	97,1	97,2	100	0,959	0,00

Pada tabel 8 diperlihatkan bahwa titik potong  $\geq 311$  ng/ml mempunyai sensitivitas 94,9%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 93,9%. Pada titik potong  $\geq 312$  ng/ml mempunyai nilai sensitivitas 97,4%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, dan nilai prediksi negatif 93,9%. Pada titik potong sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml sampai  $\geq 318$  ng/ml mempunyai nilai yang sama dalam hal sensitivitas 100%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 100%. Pada titik potong  $\geq 319$  ng/ml mempunyai nilai sensitivitas 100%, spesifistas 97,1%, nilai prediksi positif 97,2%, dan nilai prediksi negatif 100%.

3. Penentuan titik potong kadar sVCAM-1 awal terhadap kejadian meninggal pada pasien syok sepsis

Untuk menilai titik potong kadar sVCAM-1 awal terbaik dalam menentukan *outcome* dapat dilihat pada *Receiver Operator Curve* (ROC) (gambar 7). Sensitivitas digambarkan pada ordinat Y, sedangkan 1-spesifisitas digambarkan pada aksis X.



Gambar 7. Kurva ROC

Dapat dilihat pada ROC diatas, nilai sVCAM-1 yang terjauh dari garis diagonal dan mendekati sudut kiri atas dengan *area under curve*

terbesar yaitu titik potong pada batas nilai  $\geq 313$  ng/ml sampai  $\geq 318$  ng/ml. Nilai pada titik potong ini merupakan nilai yang paling optimal sebagai nilai prognostik dalam menentukan *outcome*.

Perhitungan odds ratio pada penelitian ini sulit dilakukan karena nilai titik potong antara pasien syok sepsis yang meninggal dan pasien syok sepsis yang membaik tidak berhimpit/ tidak *overlapping* sehingga tidak ada negatif palsu dan positif palsu.

Nilai ketepatan prognostik kadar sVCAM-1 serum awal (sensitivitas dan spesifisitas) dapat dilihat pada tabel dibawah.

Tabel 9. Nilai prognostik kadar sVCAM-1 serum awal  $\geq 311$  ng/ml

sVCAM-1 (ng/ml)	Syok sepsis				Total	
	Meninggal		Membaik		n	%
	n	%	n	%		
$\geq 311$	37	100%	2	6%	39	55,7%
$< 311$	0	0%	31	94%	31	44,3%
Total	37	100%	33	100%	70	100%

Chi-square  $X^2 = 62,38$                        $df = 1$                        $p = 0,000$  ( $p < 0,001$ )

Sensitivitas 100%, spesifisitas 93,9%, nilai prediksi positif 94,8%, nilai prediksi negatif 100%, *area under curve (AUC)* 0,970.

Tabel 10. Nilai prognostik kadar sVCAM-1 serum awal  $\geq 312$  ng/ml

sVCAM-1 (ng/ml)	Syok sepsis				Total	
	Meninggal		Membaik		n	%
	n	%	n	%		
$\geq 312$	37	100%	1	3%	38	54,2%
$< 312$	0	0%	32	97%	32	45,8%
Total	37	100%	33	100%	70	100%

Chi-square  $X^2 = 66,09$        $df = 1$        $p = 0,000$  ( $p < 0,001$ )

Sensitivitas 100%, spesifisitas 96,9%, nilai prediksi positif 97,3%, nilai prediksi negatif 100%, *area under curve (AUC)* 0,985.

Tabel 11. Nilai prognostik kadar sVCAM-1 serum awal antara  $\geq 313$  ng/ml sampai dengan  $\geq 318$  ng/ml

sVCAM-1 (ng/ml)	Syok sepsis				Total	
	Meninggal		Membaik		n	%
	n	%	N	%		
$\geq 313$	37	100%	0	0%	37	52,8%
$< 313$	0	0%	33	100%	33	47,2%
Total	37	100%	33	100%	70	100%

Chi-square  $X^2 = 70,00$        $df = 1$        $p = 0,000$  ( $p < 0,001$ )

Sensitivitas 100%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 100%, *area under curve (AUC)* 1

. Tabel 12. Nilai prognostik kadar sVCAM-1 serum awal  $\geq 319$  ng/ml

sVCAM-1 (ng/ml)	Syok sepsis				Total	
	Meninggal		Membaik		n	%
	n	%	N	%		
$\geq 319$	36	97,2%	0	0%	36	51,4%
$< 319$	1	2,8%	33	100%	34	48,6%
Total	37	100%	33	100%	70	100%

Chi-square  $X^2 = 66,10$                        $df = 1$                        $p = 0,000$  ( $p < 0,001$ )

Sensitivitas 97,2%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 97%, *area under curve (AUC)* 0,959.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Syok sepsis adalah sepsis yang disertai dengan disfungsi kardiovaskular. Disfungsi kardiovaskular adalah walaupun diberikan bolus cairan isotonik intravena  $\geq 40$  ml/kgBB dalam 1 jam, tetap terjadi :

- Penurunan tekanan darah (hipotensi)  $<$  5th persentil menurut umur atau tekanan darah sistolik  $< 2SD$  dibawah normal menurut umur atau,
- Membutuhkan obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah agar tetap dalam rentang normal (dopamin  $> 5$   $\mu\text{g/kgBB/menit}$  atau dobutamin, epinefrin atau norepinefrin pada dosis berapa saja) atau,
- Terdapat 2 dari:
  - Asidosis metabolik yang tidak diketahui penyebabnya:  
*base deficit*  $> 5,0$  mEq/L
  - Peningkatan kadar laktat darah arteri  $> 2$  kali batas atas nilai normal
  - Oligouria: urine output  $< 0,5$  ml/kgBB/jam
  - Pemanjangan Capillary Refill time  $> 3$  detik
  - Perbedaan *core temperatur* dengan *peripheral temperature*  $> 3$  °C (Goldstein, 2005)

Sepsis adalah *Systemic Inflammatory Respons Syndrome* (SIRS) disertai kecurigaan atau bukti infeksi. Kriteria SIRS harus memenuhi minimal 2 dari 4 kriteria berikut dan salah satunya harus instabilitas suhu atau jumlah leukosit yang abnormal (*International Pediatric Sepsis Consensus*, 2005):

- Suhu tubuh  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  atau  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Takikardia, didefinisikan sebagai rerata denyut jantung  $> 2$  SD diatas normal menurut usia, tanpa adanya stimulus eksternal, obat-obat kronik, atau stimuli nyeri; atau peningkatan persisten dalam 0,5-4 jam tanpa diketahui sebabnya atau pada anak  $< 1$  tahun: bradikardia yang didefinisikan sebagai rerata denyut jantung  $< 10$ th persentil menurut umur tanpa adanya stimulus vagal eksternal, obat  $\beta$  Blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau depresi persisten yang terjadi  $> 0,5$  jam tanpa diketahui sebabnya.
- Rerata laju pernafasan  $> 2$  SD diatas normal menurut umur atau penggunaan ventilasi mekanik untuk proses akut yang tidak berhubungan dengan penyakit neuromuskular atau dibawah pengaruh anestesi umum.
- Peningkatan atau penurunan jumlah leukosit menurut umur (bukan akibat sekunder dari lekopenia yang diinduksi oleh kemoterapi) atau ditemukan neutrofil imatur  $> 10\%$ .

Kecurigaan atau bukti infeksi (kultur positif, pewarnaan jaringan atau uji PCR) yang berhubungan dengan tingginya kemungkinan kejadian infeksi. Bukti infeksi meliputi temuan pada pemeriksaan fisik, pencitraan, atau laboratorium (misalnya ditemukan sel leukosit pada cairan tubuh yang steril, perforasi viskus, pneumonia pada radiologi thorax, peteki atau purpuric rash, atau purpura fulminan). (Goldstein, 2005).

Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif mengenai kadar sVCAM-1 awal sebagai prediktor *outcome* penderita syok sepsis pada anak yang dilaksanakan selama periode Februari 2017 sampai Mei 2017, telah diperoleh 70 sampel yang diikuti perjalanan penyakitnya dan pada akhirnya sampel dikelompokkan menjadi 37 sampel (52,8%) yang meninggal dan 33 sampel (47,2%) yang membaik. Analisis dilakukan terhadap efek dari faktor jenis kelamin, status gizi, umur, dan kadar sVCAM-1 awal.

Penelitian dilakukan secara kohort prospektif karena yang dinilai dari penelitian ini adalah efek dari kadar sVCAM-1 awal sebagai faktor prognostik yang mempengaruhi *outcome*, sehingga : 1). Pengukuran/pengamatan variabel bebas dan tergantung tidak dilakukan pada saat yang sama. 2). Kausa diidentifikasi terlebih dahulu, kemudian subjek diikuti sampai periode tertentu, untuk melihat terjadinya efek, 3). Terdapat unsur waktu antara sebab dan akibat. Pada penelitian ini, pasien yang diperiksa kadar sVCAM-1 awalnya adalah pasien syok sepsis yang



belum meninggal, kemudian diamati sampai terjadinya *outcome* (meninggal/membaik).

Pada penelitian ini hubungan jenis kelamin dengan *outcome* penderita syok sepsis tidak berbeda bermakna dengan nilai  $p= 0,720$ , yang berarti jenis kelamin bukan merupakan faktor prognostik. Hasil yang sama dilaporkan oleh Choudhary et al, 2017 pada penelitian yang dilakukan di India melaporkan tidak ditemukan perbedaan bermakna antara penderita syok sepsis yang meninggal dan yang membaik pada anak berdasarkan jenis kelamin dengan nilai  $p = 0,92$ . (Choudhary et al, 2017). Ram Jat et al, 2011 juga melaporkan hasil penelitiannya di India bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna jenis kelamin penderita syok sepsis yang meninggal maupun yang hidup dengan nilai  $p = 0,464$ . (Ram jat et al, 2011) Kebanyakan peneliti melaporkan perempuan memiliki luaran lebih baik dibandingkan laki-laki terutama pada subjek dewasa dikarenakan keterlibatan hormon seks.(Schruder et al, 2007) Bindl et al, 2003 melaporkan pada populasi anak, peran hormon seks tidak dapat menjelaskan perbedaan jenis kelamin pada penderita sepsis, hal ini diakibatkan karena kadar hormon seks pada populasi anak prapubertas relatif rendah dan dibawah kadar populasi dewasa perempuan.(Bindl et al, 2003)

Berdasarkan status gizi, pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan bermakna antara penderita syok sepsis yang meninggal dan yang membaik ( $p = 678$ ). Hal ini sama yang dilaporkan Kaur G et al, 2014,

di India bahwa tidak ditemukannya perbedaan bermakna antara status gizi penderita syok sepsis yang meninggal maupun yang hidup dengan nilai  $p = 0,08$ . Delgado AF et al, 2008 di Brazil juga melaporkan tidak ada perbedaan bermakna antara status gizi penderita sepsis yang dihubungkan dengan *mortality rate*. Pada keadaan gizi kurang maupun gizi baik, penderita masih mampu mempunyai kapasitas untuk sintesis CRP, yang mempunyai efek opsonisasi, promosi kemotaksis dan fagositosis serta stimulasi limfosit untuk berproliferasi dan sitotoksik. Peningkatan dari CRP ini berperan sebagai perlawanan terhadap antigen yang masuk ke dalam tubuh. (Delgado AF et al, 2008) Secara teoritis, keadaan malnutrisi menyebabkan perubahan fungsi sistemik termasuk berkurang respon imun, atropi, dan peningkatan permeabilitas barier mukosa usus yang memfasilitasi infeksi dan translokasi kuman.(Menezes et al, 2012) Pada penelitian ini, pasien dengan gizi buruk tidak dimasukkan ke dalam penelitian.

Secara statistik, tidak terdapat perbedaan yang bermakna rerata umur antara kedua kelompok pada penderita syok sepsis. Pada penderita syok sepsis yang meninggal didapatkan rerata umur 4,87 tahun, sedangkan yang membaik 6,38 tahun ( $p = 0,153$ ). Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Ram Jat K et al, 2011 juga melaporkan secara statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna antara pasien syok sepsis yang meninggal maupun yang membaik dengan nilai  $p = 0,586$ .(Ram Jat K et al,2011) Runtunuwu AL et al, 2014 juga sama

melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara umur dengan *outcome* penderita syok sepsis dengan nilai  $p = 0,387$ .(Runtunuwu AL et al,2014)

Fokus infeksi terbanyak pada penelitian ini adalah infeksi saluran nafas, kemudian diikuti oleh infeksi sistem saraf pusat, gastrointestinal, saluran kemih, dan kardiovaskular. Kemungkinan asal infeksi dari sepsis berhubungan dengan prevalensi penyakit anak dan statistik kesehatan nasional. Menurut riskesdas 2013, pneumonia masih merupakan penyebab kesakitan dan kematian utama pada balita. Setiap tahun lebih dari 2 juta anak di dunia meninggal karena infeksi saluran pernapasan akut (ISPA), khususnya pneumonia.(Riskesdas, 2013)

Choudhary R et al, 2017, di India melaporkan asal infeksi penderita syok sepsis anak yang paling sering adalah saluran nafas (32,4%), saraf pusat (16,9%), dengue (11,5%), gastrointestinal (4,7%) dan traktus urinarius (1,4%).(Choudhary R et al, 2017) Hal ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Hofer S et al, 2009, di Jerman didapatkan fokus infeksi tiga terbanyak infeksi saluran pernafasan, infeksi saluran gastrointestinal, dan infeksi saluran kemih.(Hofer S, 2009)

Asal infeksi juga dilaporkan berperan penting terhadap luaran penderita syok sepsis. Penderita syok sepsis yang berasal dari infeksi saluran pernafasan, saluran cerna, dan susunan saraf pusat secara statistik dilaporkan memiliki mortalitas lebih tinggi dibandingkan infeksi saluran kemih dan jaringan lunak.(Opal, 2005) Pada penelitian ini, pada

pasien syok sepsis yang meninggal ditemukan lebih banyak penyakit infeksi saluran nafas (51,3%) dengan disertai peningkatan kadar VCAM-1 dibandingkan dengan pasien syok sepsis yang membaik.

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata kadar sVCAM-1 awal penderita syok sepsis yang meninggal (446,24 ng/ml) jauh lebih tinggi dibanding dengan penderita syok sepsis yang membaik (257,06 ng/ml). Sama dengan penelitian sebelumnya Shapiro NI et al, 2010, di Amerika melaporkan disamping terdapat peningkatan kadar sVCAM-1 pada pasien syok sepsis dibandingkan dengan subjek kontrol non infeksi dengan nilai  $p < 0,05$ . Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa umumnya VCAM-1 terekspresi dengan nilai rendah dan tidak terdeteksi pada subjek sehat. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar sVCAM-1 serum awal sudah meningkat sejak awal penyakit. Invasi patogen mikroorganisme dan atau produknya akan menstimulasi sitokin proinflamasi, dalam hal ini TNF $\alpha$  yang akan merangsang permukaan sel endotel untuk mengekspresikan VCAM-1. Leukosit mengaktivasi mediator-mediator inflamasi yang berikatan dengan reseptor VCAM-1 di permukaan endotel dan menuju ke jaringan untuk melawan infeksi. Infeksi yang terus berlangsung akan mengakibatkan ketidakseimbangan antar sitokin, dalam hal ini sitokin proinflamasi akan terus meningkat dan seiring dengan kejadian tersebut maka molekul adhesi VCAM-1 juga akan semakin meningkat.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Amalakuhan B et al, 2016 didapatkan peningkatan konsentrasi plasma VCAM-1 meningkat pada

penderita syok sepsis yang mengalami gagal organ multipel dengan nilai  $p = 0,01$ . Plasma VCAM-1 juga meningkat pada penderita syok sepsis yang meninggal dibandingkan yang tidak dengan nilai  $p = 0,03$ .(Amalakuhan B et al, 2016)

Untuk menyatakan kadar sVCAM-1 awal meningkat atau tidak, digunakan titik potong yang nilainya jauh dari nilai normal yang dapat dipakai untuk membedakan kedua kelompok (meninggal dan membaik), sehingga diperlukan analisis untuk menentukan titik potong yang paling optimal. Hasil Mann Whitney memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan sangat bermakna antara kedua kelompok ini dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,01$ ). Hal ini terjadi karena pada infeksi awal secara alamiah lekosit dengan VCAM-1 mempunyai peranan minimal dalam migrasi lekosit. Sel-sel lekosit yang masuk ke tempat lesi akan melepaskan produknya dan meneruskan perjalanan proses inflamasi.(Abbas, 2013).

VCAM-1 adalah glikoprotein yang diinduksi sehingga diekspresikan selama terjadinya reaksi inflamasi. *Upregulation* pada permukaan sel endotel memperantarai adhesi leukosit pada endotel vaskular. Proses ini menyebabkan ekstravasasi leukosit ke lokasi infeksi atau cedera. Oleh karena itu, VCAM-1 memainkan peran penting dalam perkembangan cedera organ pada sepsis. Molekul adhesi meningkat telah ditemukan di berbagai tahap penyakit, terutama infeksi dan peradangan.(Bavunoglu I et al, 2016)

Berdasarkan nilai titik potong tertinggi pada persentil 97,5 dari kadar sVCAM-1 awal pada kelompok yang membaik yang berada pada 311 ng/ml dan nilai titik potong terendah pada persentil 2,5 dari sVCAM-1 awal pada kelompok meninggal berada pada nilai 319 ng/ml, terdapat 9 titik potong yang dapat digunakan sebagai pembeda antara syok sepsis kelompok yang meninggal dan membaik.

Analisis 9 titik potong tersebut dengan nilai sensitivitas dan spesifisitasnya menunjukkan bahwa nilai sVCAM-1 awal terbaik dalam membedakan pasien syok sepsis yang meninggal dengan yang membaik adalah batas  $\geq 313$  ng/ml sampai  $\geq 318$  ng/ml yang dapat dilihat pada kurva ROC yang menempati titik terjauh dari garis diagonal ROC dibandingkan dengan nilai yang lain.

Titik potong kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  sampai  $\geq 318$  ng/ml mempunyai sensitivitas 100%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 100%, dan AUC 1 ( $p < 0,001$ ). Dengan demikian, secara statistik kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  sampai  $\geq 318$  ng/ml mempunyai kemampuan sebagai prognostik menyatakan pasien syok sepsis yang meninggal adalah 100% dan kemampuan untuk menyatakan pasien syok sepsis yang membaik adalah 100% bila kadar sVCAM-1  $< 313$  ng/ml.

Nilai kadar sVCAM-1  $\geq 313$  ng/ml sampai  $\geq 318$  ng/ml mempunyai nilai prediksi positif 100% dan nilai prediksi negatif 100%. Artinya bila nilai kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml sampai  $\geq 318$  ng/ml maka kemungkinan

penderita syok sepsis meninggal adalah 100%, sedangkan bila kadar sVCAM-1 awal < 313 ng/ml maka kemungkinan penderita syok sepsis yang membaik adalah 100%.

Batas kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml sampai  $\geq 318$  ng/ml menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna dalam hal *outcome* dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,01$ ). Ini berarti kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml sampai  $\geq 318$  ng/ml merupakan faktor prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis.

Karena pentingnya ketepatan dalam menilai prognostik kadar sVCAM-1 awal, untuk menentukan *outcome* pasien syok sepsis dan menghindari negatif semu maka dipilih titik potong yang meminimalkan positif semu. Titik potong tersebut adalah titik terletak jauh di sebelah kiri atas garis diagonal *ROC*, dan dengan nilai *AUC* yang tinggi yaitu batas kadar  $\geq 313$  ng/ml sampai dengan  $\geq 318$  ng/ml. Dari ke enam titik potong ini batas kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml merupakan titik potong yang terbaik untuk mendeteksi secara dini pada pasien sepsis dalam menentukan *outcome*.

Pada penelitian ini didapatkan titik potong kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml sampai dengan  $\geq 318$  ng/ml untuk menentukan nilai prognostik terhadap *outcome* terjadinya meninggal pada penderita syok sepsis dengan sensitivitas 100%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 100%, *AUC* 1. Shapiro et al, 2010 dalam penelitiannya dapat memprediksi kematian dari 52 pasien syok sepsis (43

*survival* dan 9 *non survival*) dengan nilai mean 683 ng/ml (320 – 1046, p < 0,01) OR 0,57 (95% CI 0,35-0,79).(Shapiro NI et al, 2010) Hofer S et al melaporkan adanya peningkatan level sVCAM-1 yang bermakna pada kelompok pasien syok sepsis yang *non-survival* dibandingkan kelompok *survival* pada jam ke 48 dan 120 yakni masing-masing 1275,1 ng/ml (1040,0 - 2799,2 ng/ml) dengan 882,0 ng/ml (569,6 – 1236,1 ng/ml) nilai p = 0,027 dan 1685,5 (958,7 – 2201,2 ng/ml) dengan 748,5 (639,1 – 1202,6 ng/ml) nilai p = 0,021.(Hofer S, 2009) Kemungkinan adanya variasi genetik, penyakit dasar yang berbeda, dan perbedaan respon imun menyebabkan hasil penelitian diatas menjadi sedikit berbeda dengan yang dilakukan di Makassar. Belum ada penelitian tentang titik potong kadar serum awal sVCAM-1 sebelumnya untuk menentukan nilai prognostik terjadinya mortalitas penderita syok sepsis anak.

Dari hasil penelitian ini didapatkan kadar serum awal sVCAM-1 dapat digunakan sebagai faktor prognostik dalam menentukan *outcome*, namun perlu diingat bahwa sVCAM-1 bukan satu-satunya faktor prognostik dalam menentukan *outcome*, masih ada sitokin proinflamasi dan antiinflamasi lain sebagai faktor risiko. Pada analisis bivariat, teramati ada satu variabel yang merupakan faktor prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis yaitu kadar sVCAM-1.

Dengan mengetahui faktor prognostik terhadap *outcome* pada penelitian ini dapat membuat kita sebagai dokter untuk melakukan pemeriksaan lebih teliti dan lebih waspada lagi untuk pemberian terapi



yang tepat, dan lebih agresif serta pemantauan yang lebih intensif, sehingga komplikasi yang serius dan kematian bisa dikurangi. Selain itu, dengan mengetahui faktor prognostik tersebut, diharapkan kita dapat memberikan pelayanan kesehatan yang optimal jika kita mempunyai penderita syok sepsis dengan kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml dan kita harus lebih waspada dalam pemantauan dan memberikan pengobatan yang tepat, agar terjadinya perburukan mungkin masih bisa dihindari. Kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml ini merupakan angka rujukan kita sebagai titik potong, akan tetapi pada waktu aplikasinya kita harus penuh kebijaksanaan dalam melakukan tatalaksana dan tindakan serta edukasi pada pasien syok sepsis.

Perlu juga diketahui bahwa titik potong kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml merupakan batas titik potong yang penting sebagai deteksi dini dalam menangani dan menentukan *outcome* penderita syok sepsis, mengingat hasil penelitian ini mendapatkan bahwa kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml ternyata memiliki faktor prognostik yang jelek.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah : pemeriksaan kadar sVCAM-1 tidak dilakukan secara serial sampai terjadinya *outcome* dikarenakan pemeriksaan secara serial bisa melihat efek dari terapi terhadap penurunan kadar VCAM-1 sampai terjadi *outcome*, sedangkan kekuatan penelitian ini adalah desain kohort prospektif yang digunakan sehingga kita dapat mengikuti efek dari faktor prognostik tersebut secara simultan, dan juga menentukan titik potong kadar sVCAM-1 awal sebagai

faktor prognostik dengan menggunakan ROC dan penelitian dilakukan dibagian PICU RSWS Makasssar yang merupakan rumah sakit rujukan wilayah Indonesia timur sehingga populasi sampel bisa mencerminkan populasi kota Makassar secara umum.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **VIII.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa faktor prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis pada anak yaitu :

1. Kadar sVCAM-1 awal penderita syok sepsis yang meninggal memiliki nilai median 428,14 ng/ml dan rentangan 318,55-882,38 ng/ml. Sedangkan penderita syok sepsis yang membaik memiliki nilai median 266,58 ng/ml dan nilai rentangan 97,94-312,46 ng/ml.
2. Batas nilai kadar sVCAM-1 awal  $\geq 313$  ng/ml dengan sensitivitas 100%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 100%, dan AUC 1 ( $p < 0,001$ ) merupakan nilai yang paling optimal dalam menentukan nilai prognostik terhadap *outcome* terjadinya meninggal pada penderita syok sepsis.

#### **VIII.2. Saran-saran**

Berdasarkan penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Kadar sVCAM-1 awal penderita syok sepsis dapat dijadikan sebagai sebagai salah satu faktor prognostik terhadap *outcome* (meninggal atau membaik)
2. Adanya pengaruh faktor kadar sVCAM-1 awal sebagai nilai prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis anak

diharapkan dapat menjadikan salah satu acuan tambahan untuk penanganan syok sepsis yang lebih komprehensif untuk mencegah komplikasi dan perburukan yang mungkin bisa terjadi dan juga menjadi salah satu acuan untuk edukasi terhadap orangtua / wali penderita mengenai prognosis penyakit.

3. Perlunya pengawasan intensif dan yang bersifat kontinyu ketika penderita syok sepsis dengan kadar sVCAM-1 pada batas  $\geq 313$  ng/ml yang merupakan nilai prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis. Data ini bisa dijadikan salah satu masukan untuk kita semua agar lebih mengontrol secara intensif dan kontinyu dalam penatalaksanaan penderita syok sepsis dan diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan kadar sVCAM-1 sebagai salah satu acuan tambahan untuk penanganan yang lebih komprehensif.
4. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan melibatkan faktor-faktor lain seperti sistem kinin dan komplemen yang dapat juga menyebabkan vasodilatasi sehingga berhubungan dengan *outcome* syok sepsis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K dan Lichtman A.H. 2013. Antigen Receptors and Accessory Molecules of Y Lymphocytes in Cellular and Molecular Immunology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders: 119-24, 243-53
- Akib, Arwin AP, dkk. 2007. Buku Ajar Alergi Immunologi Anak. Edisi kedua. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Amalakuhan B, Habib SA, Mangat M. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis. *Cytokine* 88. 2016;267-273.
- Angus DC, Linde-Zwirble W, Liddicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *CritCare Med* 2001;29:1303-10.
- Angus, C & Poll, 2013. Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 369;9:840-9
- Anonim. 2012. Allergy Online Clinic. Immunologi Dasar
- Bavunoglu Isil, Genc Habibem Konukoglu D et al. 2016. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. *J Infect Dev Ctries*. 2016; 10(10):1045-1052
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, dkk. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric

and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(2):666-88.

Brenner T, Hofer S, Rosenhagen C. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and manganese superoxide dismutase (MnSOD) as early predictors for survival in patients with severe sepsis or septic shock. *Journal of surgical research.* 2010;164:e163-e171.

Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic Support in Fluid refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics* 1998;102:e19-.

Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2003;30:1365-78.

Choudhary R, Sitaraman S, Choudhary A. Lactate clearance as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Journal of emergencies trauma and shock.* 2017;10(2):55-59

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, dkk. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34:17-60.

Dellinger RP, Cinel I, Sharma S, Mink S. Septic Shock. In: [emedicine.medscape.com](http://emedicine.medscape.com);2010.

Delgado AF, Okay TS, dan Caludio L. 2008. Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. *CLINICS* 2008;63:357-62

- Dowd MD. Management of pediatric septic shock in the emergency department. *Pem-Database.Org*.2003;1-12.
- Eaton S. Impaired energy metabolism during neonatal sepsis: the effects of glutamine.*Proceedings of the nutrition society*. 2003; 62:745-51.
- Elena GR, Alejo C, Gema R, and Corstain MD. 2006. A New Anti-Inflammatory Peptide with Therapeutic Effect on Lethal Endotoxemia. *J.Exp Med*. 20393: 563-571.
- Enrionne MA, Powell KR. Sepsis, Septic Shock, and Systemic Inflammatory Response Syndrome. Dalam: Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-18. Philadelphia: Saunders Elsevier;2007.h.1094-99.
- Fink MP. Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis *Crit Care Clin* 2001;17:219-37.
- Gao, F., Linhartova,L. , Johnston, A.McD., and Thickett, D.R. 2008. Statins and Sepsis. *BJA*. 100(3):288-298. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis : Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- Goldstein, B. dkk. 2005. International Pediatric Sepsis Consensus Conference Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatr Crit Care*. <http://www.pediatricritcare.com>

- Guntur, A. 2006. SIRS dan Sepsis. Solo. Sebelas Maret University Press, 4-7 ;5-26,;40-45.
- Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, dkk. Early reversal of pediatric neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112:793-9.
- Hayakawa M, Sawamura A, Yanagida Y, Sugano M, Hoshino H, Gando S. The response of antithrombin III activity after supplementation decreases in proportion to the severity of sepsis and liver dysfunction. *Shock* 2008;30:649-52.
- Hofer S, Brenner T, Bopp C. Cell death serum biomarkers are early predictors for survival in severe patients with hepatic dysfunction. *Critical care journal*. 2009;13:R93.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New Engl J Med*. 2003;348(2):138-50.
- Jardin F, Fourme T, Page B, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999;116:1354-9.
- Karasek D. Soluble cell adhesion molecules s-VCAM-1 and s-ICAM-1 in subjects with familial combined hyperlipidemia. 2005. *Biomed*;149(1):101-8.
- Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med* 2001;27:19-31.



- Khilnani P. Clinical management guidelines of pediatric septic shock. Indian J CritCare Med 2005;9:164-72.
- Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. Pediatr Crit Care Med 2003;4:333-7.
- Landry DW, Oliver JA. Mechanisms of disease. New Engl J Med. 2001;345:588-95.
- Lee H M. Soluble form of vascular cell adhesion molecule 1 induces migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. Journal of vascular research. 2008;45:259-268.
- Leone M, Martin C. 2002. *Activation of adhesion molecules in septic shock patients*. Advance in sepsis. Vol 2 no 2 p.56-63
- Ley K, Huo Y. 2001. *VCAM-1 is critical in atherosclerosis*. American society for clinical investigation. Vol 107(10) p1209-10
- Lemos D J.A. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. Journal of the american college of cardiology. 2000;36:423-6.
- Limaye V. The role of sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate in the regulation of endothelial cell biology. Journal of endothelial cell research. 2008;15:1-3.
- Lindsay PA, Barton P, Lawless S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patient with septic shock. J Pediatr 1998;132:329-34.

- Maat M, Buysse CM, Emonts M. Improved survival of children with sepsis and purpura : effect of age, gender and ara. *Critical care journal*. 2007;11(5):R112.
- Manson A.L., 2002. *Cell Biology and Genetics*. 2<sup>nd</sup> ed. Mosby: London. Philadelphia.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the UnitedStates from 1979 through 2000. *NEJM* 2003;3348:1546-1554. *N Engl J Med*2003;348:1546-54.
- Nasronuddin, 2011.Penyakit Infeksi di Indonesia Solusi Kini dan Mendatang.Edisi kedua. Surabaya. Airlangga University Press. 2011
- Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: reviewof the literature and emergency department management guidelines. *Ann EmergMed* 2006;48:28-54.
- Opal SM. 2005. Severe sepsis and septic shock. *Pediatric Critical Care*. Ed 4. USA. 2011. 287-303.
- Puopolo KM. Bacterial and Fungal Infections. Dalam: Cloherty JP, Eichenwald EC, Starck AR, penyunting. *Manual of Neonatal Care*. Edisi ke-6. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2004.h.275-93.
- Ram Jat K, Jhamb U, Gupta VK. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian journal of critical care medicine*. 2011;15(2):102-107.

- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS ). 2013. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013.
- Rose DM dkk, 2000. Soluble VCAM-1 binding to  $\alpha 4$  integrins is cell-type specific and activation dependent and is disrupted during apoptosis in T cells. <http://www.bloodjournalhematology>.
- Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1296-303.
- Rose DM, Cardarell PM, Cobb RR. et al. 2000. *Soluble VCAM-1 binding to  $\alpha 4$  integrins is cell-type specific and activation dependent and is disrupted during apoptosis in T cells*. *Blood journal* vol 95 no 2 p.602-9
- Runtunuwu, A.L .dkk. 2010. Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) Score as Prognosis of Multiple Organ Failure in Sepsis. <http://www.paediatricaindonesiana.com>.
- Russel JA. Management of sepsis. *New Engl J Med*. 2006;355:1699-713.
- Shapiro et al. 2010. The Association of Endothelial Cell Signaling, Severity of Illness and Organ Dysfunction in Sepsis. *Critical Care*. 1-12
- Short, M.A. 2004. Linking the Sepsis Triad of Inflammation, Coagulation and Suppressed Fibrinolysis to Infants. *Adv Neonatal Care*. 5 : 258-73.
- Schexnayder SM. Pediatric Septic Shock. *Pediatr Rev* 1999;20:303-8.

- Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol.* 2008; 214:211-23
- Suharto 2011. *Patofisiologi Syok Septik.* Surabaya. Airlangga University Press. 2011
- Von Dessauer B. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management. *Journal critical care.* 2011;26(1):103.e1-7.
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
- Whalen, M.J. dkk. 2001. *Intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecules-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure.* *Critical care medicine.*
- WHO. *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever.* 2011
- Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, et al. Interleukin-8 as a Stratification Tool for Interventional Trials Involving Pediatric Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:276-82.
- Zimmerman JJ, Fuhrman BP. Sepsis/septic shock. *Pediatric Critical Care* 1998:1088-100.



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PERGURUAN  
TINGGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

**Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**

**JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar.**

**Telp.0411-5044671, Fax (0411) 586297.**

**Contact person dr. Agus Salim Buchari,M.Med,PhD,SpGK (HP.  
081241850858)**

**Lampiran 1**

**FORMULIR PERSETUJUAN ORANG TUA  
MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Maka saya yang bertanda tangan di bawah ini, orang tua/ wali :

Nama : .....  
Pekerjaan : .....  
Alamat : .....

Setelah mendengar dan mengerti penjelasan yang diberikan oleh dr. Ikhsan Ali tentang penelitian yang akan dilakukannya, bersama ini secara sukarela mengizinkan anak saya :

Nama : .....  
Jenis kelamin : Laki-laki / Perempuan

untuk diikutkan dalam penelitian ini.

Saya mengerti pada pelaksanaan penelitian ini bisa terjadi infeksi dan lain-lain yang tidak diinginkan namun saya percaya dengan tindakan pengendalian yang dilakukan oleh dr. Ikhsan Ali dan timnya, kemungkinan terjadinya hal tersebut sangat kecil.

Saya tahu bahwa saya mempunyai hak untuk menanyakan pada dr. Ikhsan Ali apabila masih ada hal-hal yang belum jelas. Saya juga tahu bahwa saya tidak perlu merasa terpaksa mengikutkan anak saya dalam penelitian ini karena penolakan saya tidak akan mempengaruhi hak saya dan keluarga untuk mendapatkan pelayanan kesehatan.

Saya juga mengerti bahwa saya tidak perlu membayar semua biaya pemeriksaan yang ada hubungannya dengan penelitian ini, dan semua biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan

akan dibiayai oleh peneliti, jika terjadi perselisihan/beda pendapat akan diselesaikan secara musyawarah (kekeluargaan).

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Makassar,.....

NO.	NAMA	TANDA TANGAN
1. ORANG TUAWALI	.....	.....
2. SAKSI I	.....	.....
3. SAKSI II	.....	.....

**Penanggung Jawab Penelitian :**

Nama : dr. Ikhsan Ali  
 Alamat : Perdos BG 86, Tamalanrea  
 Telepon : 082348663351

**Penanggung Jawab**

Nama : Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)  
 Alamat : Jl.Anggrek No.20  
 Telepon : 081342660437



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PERGURUAN  
TINGGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

**Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**

**JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar.**

**Telp.0411-5044671, Fax (0411) 586297.**

**Contact person dr. Agus Salim Buchari,M.Med,PhD,SpGK (HP.  
081241850858)**

**Lampiran 2**

**FORMULIR PERSETUJUAN ANAK**

**MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Saya telah membaca formulir persetujuan ini, atau formulir persetujuan ini telah dibacakan kepada saya. Saya telah mendengar dan mengerti penjelasan yang diberikan oleh dr. Ikhsan Ali tentang penelitian yang akan dilakukannya, bersama ini secara sukarela saya :

Nama : .....

Jenis kelamin : Laki-laki/Perempuan

untuk diikutkan dalam penelitian ini.

Saya mengerti pada pelaksanaan penelitian ini bisa terjadi infeksi dan lain-lain yang tidak diinginkan namun saya percaya dengan tindakan pengendalian yang dilakukan oleh dr. Ikhsan Ali dan timnya, kemungkinan terjadinya hal tersebut sangat kecil.

Saya tahu bahwa saya mempunyai hak untuk menanyakan pada dr. Ikhsan Ali apabila masih ada hal-hal yang belum jelas. Saya juga tahu

bahwa saya tidak perlu merasa terpaksa mengikutkan anak saya dalam penelitian ini karena penolakan saya tidak akan mempengaruhi hak saya dan keluarga untuk mendapatkan pelayanan kesehatan.

Saya juga mengerti bahwa saya tidak perlu membayar semua biaya pemeriksaan yang ada hubungannya dengan penelitian ini, dan semua biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akan dibiayai oleh peneliti, jika terjadi perselisihan/beda pendapat akan diselesaikan secara musyawarah (kekeluargaan).

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Makassar,.....

NO.	NAMA	TANDA TANGAN
1. PESERTA	.....	.....
2. ORANG TUAWALI	.....	.....
3. SAKSI I	.....	.....
4. SAKSI II	.....	.....

**Penanggung Jawab Penelitian :**

Nama : dr. Ikhsan Ali

Alamat : Perdos BG 86, Tamalanrea



No	RM	NAMA	menin/Jeni nullai vcam- Tgl Lahir	umur	diagnosis	status gizi	GCS	WBC	IT ratio	CRP	Procalcitonin	Na	K	Cl	ureum	creatinin	SGOT	SGPT	albumi	GDS				
1	738315	AN	m	l	645,35	26/04/2006	9 tahun 7 bulan	syok sepsis, sepsis, sna, gga	kurang	7	47000	18	40	42,8	tap	133	7,1	103	141	4,03	1016	372	2,7	37
2	784666	NH	m	p	329,46	14/02/2016	1 tahun 1 bulan	syok sepsis, sepsis, ensefalitis	baik	10	21800	20	1,5	3	tap	138	4,2	101	5	0,3	226	25	3,8	67
3	797604	HR	h	p	185,59	04/12/2000	16 thn 4 bulan	syok sepsis, sepsis, peritonitis genera	kurang	15	16500	6	238	15,3	tap	136	3,6	100	16	0,5	19	9	3,3	117
4	786466	AD	h	l	293,42	20/11/2015	1 tahun 4 bulan	syok sepsis, sepsis, ensefalitis	baik	9	11000	6	2,7	3,5	tap	135	2,9	96	15	0,3	103	64	3,7	90
5	798164	RH	h	l	274,49	26/02/2004	13 tahun 1 bulan	syok sepsis, sepsis, cap, gea	baik	15	12300	10	0,8	1,2	tap	124	5,6	94	42	0,7	221	818	3,5	128
6	791686	HH	h	p	246,64	18/08/2014	2 tahun 6 bulan	syok sepsis, meningitis, dic, status ep	kurang	8	19750	22	24	1,09	tap	130	2,7	89	26	0,43	328	99	3,9	75
7	786316	SY	h	p	311,92	13/01/2017	3 bulan	syok sepsis, sepsis, cap	baik	15	9300	9	7,3	0,16	tap	136	4,8	97	30	0,41	147	269	3,8	84
8	794257	AL	h	l	310,54	23/04/2006	10 tahun 10 bulan	syok sepsis, sepsis, cap	kurang	15	25000	8	155	3,8	tap	130	4,7	88	12	0,22	144	111	3,7	89
9	791770	MG	h	p	204,09	12/02/2003	14 tahun 1 bulan	syok sepsis, sepsis, cap, tb	kurang	15	16600	6	71	0,35	8. cepac143	4,7	106	12	0,3	30	13	3	111	
10	792103	NP	m	p	471,16	16/11/2011	6 tahun 4 bulan	syok sepsis, sepsis, ensefalitis	baik	6	20500	18	1,8	2,6	tap	140	3,3	105	5	0,2	129	80	3,3	154
11	796459	MG	h	l	249,46	17/05/2005	6 tahun 10 bulan	syok sepsis, sepsis, cap	baik	15	31600	33	125	>200	tap	137	4,7	102	66	0,7	30	48	3,5	112
12	794257	AY	h	l	235,01	23/04/2006	10 tahun 10 bulan	syok sepsis, sepsis, cap	kurang	15	25000	8	155	3,8	tap	130	4,7	88	12	0,22	144	111	3,7	89
13	727407	MA	m	l	882,38	30/08/2014	1 tahun 2 bulan	syok sepsis, sepsis, cap	baik	14	16700	17	124	45	tap	136	3,6	108	223	0,8	34	78	3,1	234
14	789288	RZ	m	l	363,47	10/12/2016	4 bulan	syok sepsis, sepsis, cap, kandiliasis	baik	13	3100	18	27	16,6	tap	123	4	89	8	0,21	170	88	2,7	67
15	795017	IA	m	l	428,68	25/02/2014	3 tahun 1 bulan	syok sepsis, meningitis	kurang	7	22000	12	3,5	6,14	tap	135	4	97	10	0,28	164	89	3,8	73
16	797480	MG	h	l	205,72	29/10/2014	2 tahun 5 bulan	syok sepsis,CAP	baik	15	20400	7	1,7	1,9	tap	137	3,6	99	11	0,3	32	10	3	75
17	782758	SY	h	l	281,15	16/12/2016	2 bulan 23 hari	syok sepsis, CAP	baik	12	8200	8	2,6	1,5	tap, fecu136	3,5	101	40	0,3	204	168	3,3	75	
18	795602	SR	h	p	265,35	03/04/2011	5 tahun 11 bulan	syok sepsis, ensefalitis	kurang	10	21420	9	10,8	0,21	tap	137	3,9	99	24	0,2	45	19	3,9	119
19	789727	IH	h	p	216,38	22/08/2016	7 bulan	syok sepsis, CAP	kurang	15	5700	11	66,2	144,5	tap	140	4,6	104	11	0,44	2695	1845	3,3	83
20	794017	PR	h	l	294,89	25/08/2014	2 tahun 8 bulan	syok sepsis, meningitis bakteri, cap, t	baik	9	14430	14	133	3,22	burchor140	2,3	94	13	0,4	175	102	3	102	
21	789657	ZZ	h	p	300,17	06/10/2013	3 tahun 4 bulan	syok sepsis, cap, dekomposisi cordi	baik	14	19700	10	2,3	0,22	tap	130	2,1	97	23	0,26	92	119	3,6	71
22	792756	MT	m	p	582,15	1/30/2003	14 tahun	ckd, syok sepsis	baik	15	14100	12	150	35	tap	135	5	101	58	2,7	29	13	3	74
23	790694	DH	m	p	542,96	14/12/2007	9 tahun 2 bulan	tumor abdomen, syok sepsis	baik	13	40400	18	259	42,79	tap	130	2,8	95	19	0,42	34	18	2,7	61
24	792777	RH	h	p	97,94	02/11/2006	10 tahun 2 bulan	syok sepsis, asites, sindrom nefritik	kurang	10	36500	12	0,6	2,6	tap	132	5,1	92	28	0,48	28-Jul	10	2,9	54
25	793818	RA	h	l	139,65	07/10/2009	8 tahun 5 bulan	syok sepsis, ensefalitis	kurang	7	17400	5	8,7	6,23	tap	129	3,3	80	25	0,4	63	85	4	222
26	794040	MA	h	l	276,87	02/11/2006	10 tahun 2 bulan	syok sepsis, sepsis, cap	baik	7	58500	4	42,9	23,98	tap	136	3,7	100	32	0,48	102	64	2,7	192
27	794017	PI	h	l	288,15	25/08/2014	2 tahun 8 bulan	sepsis, meningitis bakteri, cap, hidros bak	baik	9	14430	14	133	3,22	burchor140	2,3	94	13	0,4	175	102	3	102	
28	794189	MH	h	p	312,46	18/06/2003	13 tahun 9 bulan	AKI, syok sepsis	kurang	14	21800	15	44	>200	tap	137	2,9	102	79	1,87	39	8	3,5	101
29	792359	IR	m	l	729,02	25/03/2014	2 tahun 11 bulan	syok sepsis, abses, KDK, diare	baik	15	20230	14	30	40,3	tap	128	4,3	99	30	0,8	411	2,19	3,4	62
30	790002	PA	h	p	287,04	08/06/2012	4 tahun 8 bulan	syok sepsis, Hidronefrosis, pielonefriti	kurang	15	15000	10	5,5	3,5	tap, fecu128	4,4	95	23	0,4	43	21	3,2	99	
31	791636	SY	h	p	246,59	25/12/2014	2 tahun 2 bulan	syok sepsis, ensefalitis, otitis	baik	8	4840	11	74,5	3,42	tap	138	5	100	22	0,35	165	234	4,5	61
32	791686	HH	h	p	243,73	18/08/2014	2 tahun 6 bulan	syok sepsis, meningitis, dic, status ep	kurang	8	19750	22	24	1,09	tap	130	2,7	89	26	0,43	328	99	3,9	75
33	791026	PA	h	p	263,65	30/10/2001	14 tahun 3 bulan	syok sepsis, DM, ISK	baik	15	33504	11	21,4	48,11	tap	136	3,1	94	47	0,59	8	9	4	468
34	790995	MV	h	l	309,54	13/01/2003	14 tahun 1 bulan	syok sepsis, CAP	baik	15	9100	22	37,9	1,02	tap	138	4,8	93	60	0,7	40	30	3,8	60
35	730094	MZ	h	l	298,16	14/01/2012	5 tahun 1 bulan	syok sepsis, CAP	baik	15	10140	8	1,7	0,86	tap	135	3,4	93	35		169	155	3,2	81
36	786867	FH	m	p	330,48	28/04/2014	2 tahun 4 bulan	syok sepsis, ensefalitis,CAP	kurang	7	10100	23	47,2	164	tap	154	3	119	36	0,51	57	21	2,9	99
37	785041	IR	h	l	243,85	20/11/2016	2 bulan 25 hari	syok sepsis, TBC, CAP	baik	15	20000	8	3,6	2,5	tap, ETT135	5,4	98	42	0,1	46	48	3,8	116	
38	788904	MH	m	l	432,08	14/10/2016	3 bulan 23 hari	syok sepsis, ensefalitis, hidrosefalus	kurang	5	17300	25	1,3	2,25	tap	111	1,4	75	38	0,9	82	40	1,9	108
39	788909	NA	m	p	482,11	06/11/2015	1 tahun 7 bulan	syok sepsis, encephalitis	baik	5	38000	12	44,7	77,07	tap	156	4,4	116	39	0,37	411	613	2,8	70
40	730530	AF	m	l	520,73	23/08/2002	13 tahun 2 bulan	syok sepsis, sepsis, hepatitis kronik	kurang	15	28000	17	27,6	2,97	tap	139	3,9	107	23	0,6	116	67	2,9	56
41	786779	ZY	m	l	318,55	12/11/2016	3 bulan	syok sepsis, CAP	baik	10	55200	18	2	2,3	tap	108	5,1	77	70	1,3	183	17	2,8	10
42	787494	KH	m	p	495,56	28/09/2016	3 bulan 27 hari	syok sepsis, CAP, DIC	baik	15	24300	20	1,5	1,8	tap	109	2,7	70	2	0,1	118	100	2,5	75
43	786405	IA	m	l	482,19	21/01/1999	17 tahun 11 bulan	syok sepsis, serebritis, meningitis TB,	baik	5	3480	20	139	16,7	tap, ETT165	7,4	115	132	3,79	186	69	2,2	257	
44	757919	MA	h	l	247,27	22/04/2016	3 bulan	syok sepsis, cerebritis	baik	10	16400	12	38	58,93	tap	137	4,9	91	27	0,71	119	92	3,2	80
45	785733	AG	m	l	355,05	09/03/2016	10 bulan 1 hari	syok sepsis, CAP,KDK	baik	6	3920	16	31,6	19,06	tap	135	1,6	94	50	0,5	76	35	3	94
46	783266	AF	m	l	416,68	20/04/1999	17 tahun 8 bulan	syok sepsis, CAP,APK	kurang	6	24000	23	270	>200	Staph. h151	3,4	105	46	1,27	111	49	2,2	98	
47	782847	AL	m	p	546,57	20-Mei	6 bulan 25 hari	syok sepsis, CAP	baik	5	38500	14	10,6	3,04	tap	132	3,8	92	79	1,97	227	45	2,5	116
48	739248	DW	m	p	371,58	01/01/2016	11 bulan 16 hari	syok sepsis, th paru, hidrosefalus	baik	15	46210	10	56	0,19	tap	129	6,3	90	97	1,3	378	40	2,6	25
49	778522	MI	m	l	450,38	25/09/2016	1 bulan 13 hari	syok sepsis, cap, asd, dic	baik	15	15970	15	1,1	35,44	tap	135	4,9	95	46	0,8	1981	829	3,6	58
50	737388	FH	m	p	319,78	20/07/2015	1 tahun 2 bulan	syok sepsis, sepsis, cap	kurang	12	21400	20	88	5	tap	135	2,9	100	25	0,42	34	17	2,3	132
51	730835	AI	m	p	341,91	09/01/2014	3 tahun	syok sepsis, sepsis, cap	baik	10	14500	19	78	2,3	tap	140	3	110	15	0,21	67	56	3	122
52	737712	MR	m	l	542,34	21/10/2014	2 tahun 1 bulan	syok sepsis, sepsis, meningitis	kurang	8	23570	18	63	5	tap	142	4	107	104	0,7	108	30	3,6	124
53	709213	HR	h	l	253,54	07/01/2015	2 tahun	syok sepsis, sepsis, cap, dehidrasi	baik	15	23130	19	22	7,8	tap	148	4,2	109	29	0,34	32	17	4,4	102
54	742974	NC	m	p	333,23	23/08/2014	2 tahun 4 bulan	syok sepsis, sepsis, cap	kurang	10	3600	19	100	4,5	tap	140	3,6	112	20	0,2	33	16	2,5	120
55	742252	SM	m	l	432,21	22/08/2005	10 tahun 5 bulan	syok sepsis, sepsis, hap, gga	kurang	7	25700	15	247	>200	tap	146	3,8	116	95	1,36	361	147	3,2	59
56	737409	MA	m	l	428,14	19/03/2009	8 tahun	syok sepsis, ensefalitis	baik	6	23850	12	67,8	2,9	tap	152	4,9	121	108	1,28	45	21	4,3	95
57	740071	RA	m	p	542,34	02/12/2014	2 tahun	syok sepsis, sepsis, cap, apk	baik	8	24900	15	12,2	12,7	e.coli 134	3,4	101	46	3,7	80	14			