

2018

Hubungan Profil Lipid dan Derajat Keparahan Penyakit Berdasarkan Skor Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (Pelod-2) pada Anak dengan Sepsis

Restiviona, Rince

Universitas Sumatera Utara

<http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/23805>

Downloaded from Repositori Institusi USU, Universitas Sumatera Utara

**HUBUNGAN PROFIL LIPID DAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT
BERDASARKAN SKOR *PEDIATRIC LOGISTIC ORGAN DYSFUNCTION-2*
(PELOD-2) PADA ANAK DENGAN SEPSIS**

TESIS

RINCE RESTIVIONA

NIM IKA: 127041101



**PROGRAM MAGISTER KLINIK - SPESIALIS ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

MEDAN

2018

**HUBUNGAN PROFIL LIPID DAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT
BERDASARKAN SKOR *PEDIATRIC LOGISTIC ORGAN DYSFUNCTION-2*
(PELOD-2) PADA ANAK DENGAN SEPSIS**

TESIS

**Untuk memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik di Bidang
Ilmu Kesehatan Anak / M.Ked (Ped) pada Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara**

RINCE RESTIVIONA

127041101 / IKA

**PROGRAM MAGISTER KLINIK - SPESIALIS ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
MEDAN
2018**

Judul Penelitian : **Hubungan Profil Lipid dan Derajat Keparahan Penyakit berdasarkan Skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2* (PELOD-2) pada Anak dengan Sepsis**

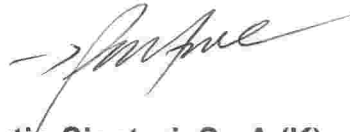
Nama Mahasiswa : Rince Restiviona
Nomor Induk Mahasiswa : 127041101
Program Magister : Magister Kedokteran Klinik
Konsentrasi : Kesehatan Anak

Menyetujui
Komisi Pembimbing



Prof. dr. Chairul Yoel, Sp.A (K)

Ketua



dr. Pertin Sianturi, Sp.A (K)

Anggota

Mengetahui

Ketua Program Studi

Program Magister Kedokteran Klinik FK USU



dr. R. Rahmawaty Lubis, MKed(Oph), Sp.M(K)

NIP : 19760417 20051 2 002

Dekan

Fakultas Kedokteran USU



DR. dr. Aldy Safruddin Rambe, Sp.S(K)

NIP : 19660524 199203 1 002

Tanggal lulus: 01 Februari 2018

PERNYATAAN

**HUBUNGAN PROFIL LIPID DAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT
BERDASARKAN SKOR *PEDIATRIC LOGISTIC ORGAN DYSFUNCTION-2*
(PELOD-2) PADA ANAK DENGAN SEPSIS**

TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dijadikan acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Medan, Januari 2018

Rince Restiviona

Telah diuji pada

JURUSAN TEKNIK BINAAN

Tanggal : 01 Februari 2018

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. dr. H. ChairulYoel, Sp.A(K)

Anggota: 1. dr. Pertin Sianturi, Mked (Ped), Sp.A (K)

2. dr. Ranti Permatasari, Sp.PK (K)

3. DR. dr. Oke Rina Ramayani, Sp. A (K)

4. DR. dr. Rina A. C Saragih, Mked (Ped), Sp. A



Tanggal : 01 Februari 2018

UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamualaikum Wr. Wb.

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya serta telah memberikan kesempatan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Tesis ini dibuat untuk memenuhi persyaratan dan merupakan tugas akhir pendidikan magister Kedokteran Klinik Konsentrasi Ilmu Kesehatan Anak di FK-USU/RSUP H. Adam Malik Medan.

Penulis menyadari penelitian dan penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan sebagaimana yang diharapkan, oleh sebab itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan masukan yang berharga dari semua pihak di masa yang akan datang.

Padakeempatan ini perkenankanlah penulis menyatakan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Runtung Sitepu, SH, M.Hum sebagai rektor Universitas Sumatera Utara.
2. DR. dr. Aldy Safruddin Rambe, Sp.S(K) sebagai dekan Fakultas Kedokteran Sumatera Utara.
3. dr. Supriatmo, Mked(Ped), Sp.A(K), selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

4. Pembimbing utama Prof. dr.H. Chairul Yoel, SpA(K) dan dr. Pertin Sianturi, Mked(Ped), Sp.A(K) yang telah memberikan bimbingan,bantuan serta saran-saran yang sangat berharga dalam pelaksanaan penelitian dan penyelesaian tesis ini.
5. dr. Ranti Permatasari, Sp. PK(K), DR. dr. Oke Rina Ramayani Sp.A(K), DR. dr. Rina A. C Saragih,Mked(Ped), SpA(K) yang telah membimbing dan membantu saya dalam penelitian dan penyelesaian tesis ini.
6. dr. M. Ali, Sp.A (K), dr. Yunnie Trisnawati, Mked(Ped), Sp.A(K), DR. dr. Gema Nazri Yanni, Mked(Ped), Sp.A, dr. Aridamuriany D. Lubis, Mked(Ped), Sp.A(K), dr. Badai Buana Nasution, Mked(Ped),Sp.A dan dr. Indah Nurlestari, Mked(Ped) Sp.A yang sudah membimbing saya dalam penyelesaian tesis ini.
7. Seluruh staf pengajar di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan yang telah memberikan sumbangan pikiran dalampelaksanaan penelitian dan penulisan tesis ini.
8. Teman-teman yang telah membantu saya dalam keseluruhan penelitian maupun penyelesaian tesis iniAbdullah Siddiq Adam, Wira Mondana, Harry Andila Sinuhaji, Riady Ashary, Dwi Herawati Ritonga, Rein Mona Bangun, Vanny Fitriana Sari, Novira Fidelia dan Dessy Dian Antarini. Terimakasih untuk kebersamaan kita dalam menjalani pendidikan selama ini.

7. Kepada yang sangat saya cintai dan hormati, orangtua saya H. Ermizal dan Hj. Nildawati serta mertua saya H. Amar Chalid dan Almh. Hj. Nurhasanah dan kakak tercinta dr. Hj Erlina Wilda atas do'a serta dukungan moril kepada saya.
8. Terima kasih yang sangat besar juga saya sampaikan kepada suami saya tercinta Edy Saputra, ST, MM atas segala pengertian dan dukungannya yang besar baik moril maupun materil membuat saya mampu menyelesaikan tesis ini.
9. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dalam terlaksananya penelitian serta penulisan tesis ini.

Akhir kata, penulis mengharapkan semoga penelitian dan tulisan ini dapat bermanfaat bagi kita semua, Amin.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Medan, Januari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|--|-------|
| Lembaran Persetujuan Pembimbing | i |
| Lembar Pengesahan Tesis | ii |
| Lembar Pernyataan | iii |
| Ucapan Terima Kasih | iv |
| Daftar Isi | vii |
| Daftar Tabel | ix |
| Daftar Gambar | x |
| Daftar Bagan | xi |
| Daftar Singkatan | xii |
| Daftar Lambang | xvi |
| Abstrak | xvii |
| Abstract | xviii |
| | |
| Bab 1. Pendahuluan | |
| 1.1. Latar belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan masalah | 3 |
| 1.3. Hipotesis | 3 |
| 1.4. Tujuan penelitian | 3 |
| 1.5. Manfaat penelitian | 3 |
| | |
| Bab 2. Tinjauan pustaka | |
| 2.1. Sepsis pada anak | 5 |
| 2.1.1 Definisi | 5 |
| 2.1.2 Etiologi | 5 |
| 2.1.3 Patofisiologi | 6 |
| 2.1.4 Penegakan diagnosis sepsis | 8 |
| 2.2. Profil lipid | 11 |
| 2.2.1 Definisi lipid dan profil lipid | 11 |
| 2.2.2 Klasifikasi profil lipid dan fungsinya | 12 |
| 2.2.3 Transpor lipid | 17 |
| 2.3. Profil lipid pada sepsis | 19 |
| 2.4. Kerangka konseptual | 26 |
| | |
| Bab 3. Metode penelitian | |
| 3.1. Desain penelitian | 28 |
| 3.2. Tempat dan waktu | 28 |
| 3.3. Populasi dan sampel | 28 |
| 3.4. Metode pengumpulan data | 29 |
| 3.5. Perkiraan besar sampel | 29 |

| | | |
|-----------------------------|---|----|
| 3.6. | Kriteria inklusi dan eksklusi | 30 |
| 3.7. | Persetujuan setelah penjelasan | 30 |
| 3.8. | Etika penelitian | 31 |
| 3.9. | Cara kerja | 31 |
| 3.10. | Alur penelitian | 32 |
| 3.11. | Identifikasi variabel | 33 |
| 3.12. | Definisi operasional | 33 |
| 3.13. | Rencana pengolahan dan analisis data | 34 |
| Bab 4. Hasil | | 35 |
| Bab 5. Pembahasan | | 40 |
| Bab 6. Kesimpulan dan saran | | 47 |
| Ringkasan | | 48 |
| Summary | | 50 |
| Daftar pustaka | | 52 |
| Lampiran | | |
| 1. | Personil penelitian | 56 |
| 2. | Biaya penelitian | 56 |
| 3. | Jadwal penelitian | 57 |
| 4. | Lembar penjelasan dan persetujuan subjek penelitian | 58 |
| 5. | Lembar persetujuan setelah penjelasan (PSP) | 61 |
| 6. | Data pribadi subjek penelitian | 63 |

DAFTAR TABEL

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabel 2.1 | <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i> (PELOD) | 10 |
| Tabel 2.2 | Kadar lipid plasma, lipoprotein dan apolipoprotein pada anak dan remaja | 12 |
| Tabel 2.3 | Karakteristik lipoprotein mayor | 16 |
| Tabel 4.1 | Karakteristik demografik subjek penelitian | 35 |
| Tabel 4.2 | Hasil laboratorium subjek penelitian | 36 |
| Tabel 4.3 | Hubungan kadar kolesterol dengan skor PELOD-2 | 38 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|------------|--|----|
| Gambar 2.1 | Patogenesis sepsis dan disfungsi organ multiple | 7 |
| Gambar 2.2 | Proses pembentukan kolesterol | 13 |
| Gambar 2.3 | Proses pembentukan dan hidrolisis trigliserida | 15 |
| Gambar 2.4 | Struktur umum lipoprotein plasma | 16 |
| Gambar 2.5 | Jalur eksogen, endogen dan transpor balik kolesterol | 18 |
| Gambar 2.6 | Pengaruh inflamasi terhadap metabolisme lipid | 20 |
| Gambar 2.7 | Patogenesis hipertrigliserida | 22 |
| Gambar 2.8 | Kerangka konseptual penelitian | 27 |
| Gambar 3.1 | Alur penelitian | 32 |
| Gambar 4.1 | Kurva ROC profil lipid terhadap PELOD-2 | 37 |

DAFTAR BAGAN

Bagan 2.1 Alur penegakan diagnosis sepsis

8

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------------|--|
| RSCM | : Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo |
| LDL | : <i>Low-Density Lipoprotein</i> |
| HDL | : <i>High-Density Lipoprotein</i> |
| IL-1 | : Interleukin-1 |
| TNF- α | : <i>Tumor Necrosis Factor-α</i> |
| Apo | : Apolipoprotein |
| PICU | : <i>Pediatric Intensive Care Unit</i> |
| PELOD | : <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i> |
| RSUP | : Rumah Sakit Umum Pusat |
| SIRS | : <i>Systemic Inflammatory response Syndroms</i> |
| LPS | : <i>Lipopolysaccharide</i> |
| TLR | : <i>Toll-like receptor</i> |
| LTA | : <i>Lipoteichoic acid</i> |
| LBP | : <i>LPS-bindingprotein</i> |
| NO | : <i>Nitrit oxide</i> |
| PAF | : <i>Platelet activating factors</i> |
| ROS | : <i>Reactive oxygen species</i> |
| MIF | : <i>Macrophage migration inhibitory factor</i> |
| MODS | : <i>Multiple Organ Dysfunction Syndroms</i> |
| MOF | : <i>Multiple Organ Failure</i> |

| | |
|---------|---|
| MEOF | : <i>Multisystem Organ Failure</i> |
| SOFA | : <i>Sequential Organ Failure Assesment</i> |
| PRISM | : <i>Pediatric Risk of Mortality</i> |
| MAP | : <i>Mean Arterial Pressure</i> |
| CRP | : <i>C-reactive protein</i> |
| PCR | : <i>Polymerase chain reaction</i> |
| AVPU | : <i>Alert-Verbal-Pain-Unresponsive</i> |
| NCEP | : <i>National Cholesterol Education Programme</i> |
| TG | : <i>Trigliserida</i> |
| Apo-A1 | : <i>Apolipoprotein-A1</i> |
| HMG | : <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl</i> |
| TAG | : <i>Triasilgliserol</i> |
| GPAT | : <i>Glycerol-3-phosphate acyltransferase</i> |
| DHAP | : <i>Dihydroxyacetone-phosphate</i> |
| Co-A | : <i>Acylcoenzyme A</i> |
| 1,2-DAG | : <i>1,2-diasilgliserol</i> |
| PAP | : <i>Phosphatidic acid phosphatase</i> |
| DGAT | : <i>Diacylglycerol acyltransferase</i> |
| HSL | : <i>Hormone sensitive lipase</i> |
| FA | : <i>Fatty acid</i> |
| MGL | : <i>Monoglyceride lipase</i> |
| VLDL | : <i>Very low-density lipoprotein</i> |

| | |
|-------------------|---|
| IDL | : <i>Intermediate-density lipoprotein</i> |
| PON1 | : <i>Paraoxonase 1</i> |
| PAF-AH | : <i>Platelet-activating factor acetylhydrolase</i> |
| eNOS | : <i>endothelial nitric oxide synthase</i> |
| LPL | : <i>Lipoprotein lipase</i> |
| LCAT | : <i>Lecithin-cholesterol acyltransferase</i> |
| ABCA1 | : <i>ATP-binding cassette transporter A1</i> |
| GLUT | : <i>Glucose transporter</i> |
| FFA | : <i>Free-fatty acid</i> |
| CETP | : <i>Cholesterol ester transfer protein</i> |
| SAA | : <i>Serum Amyloid A</i> |
| sPLA ₂ | : <i>Secretory phospholipase A₂</i> |
| ApoM | : <i>Apolipoprotein M</i> |
| S1P | : <i>Sphingosine-1-phosphate</i> |
| MC | : <i>Medical Centre</i> |
| ICU | : <i>Intensive care unit</i> |
| APACHE | : <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i> |
| BB | : <i>Berat badan</i> |
| PB | : <i>Panjang badan</i> |
| TB | : <i>Tinggi badan</i> |
| CRP | : <i>C-reactive protein</i> |
| AGDA | : <i>Analisa gas darah</i> |

| | |
|------|--|
| CI | : <i>Confident interval</i> |
| PSP | : Persetujuan setelah penjelasan |
| SOP | : <i>Standard Operatioal Procedure</i> |
| IMT | : Indeks Massa Tubuh |
| LILA | : Lingkar lengan atas |
| ROC | : <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| AUC | : <i>Area Under Curve</i> |
| SB | : Simpangan baku |

DAFTAR LAMBANG

| | |
|--------|---------------------------|
| % | : Persen |
| °C | : Derajar selsius |
| ≥ | : Lebih besar sama dengan |
| > | : Lebih dari |
| < | : Kurang dari |
| mmol/L | : Milimol per liter |
| mmHg | : Milimeter air raksa |
| μmol/L | : Mikromol per liter |
| mEq/L | : Miliequivalen per liter |
| mg/L | : Miligram per liter |
| mg/dL | : Miligram per desiliter |
| n | : Jumlah sampel |
| g/dL | : Gram per desiliter |
| /μL | : Per mikroliter |
| ng/mL | : Nanogram per mililiter |

Hubungan Profil Lipid dan Derajat Keparahan Penyakit berdasarkan Skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2)* pada Anak dengan Sepsis

Rince Restiviona, Chairul Yoel, Pertin Sianturi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara, RSUP Haji Adam Malik, Medan, Indonesia

Latar belakang: Sepsis penyebab kematian terbanyak pada bayi dan anak di rumah sakit. Sepsis dan syok septik menyebabkan perubahan neuroendokrin dan metabolik termasuk konsentrasi dan komposisi lipid plasma serta lipoprotein. Tetapi hubungan profil lipid dan derajat keparahan penyakit pada anak dengan sepsis masih belum jelas.

Tujuan: Mengetahui hubungan profil lipid terhadap derajat keparahan penyakit pada anak dengan sepsis.

Metode: Penelitian potong-lintang bulan Juli sampai Oktober 2017 di PICU, RSUP Haji Adam Malik. Sampel adalah anak usia 1 bulan sampai <18 tahun yang didiagnosa sepsis. Pasien yang menderita diabetes melitus, sindrom nefrotik, gizi lebih, gizi buruk, mendapatkan terapi statin dan insulin dieksklusikan. Didapatkan 30 orang anak yang memenuhi kriteria. Derajat keparahan penyakit dinilai berdasarkan skor PELOD-2. Nilai *cut-off* masing-masing profil lipid berdasarkan kurva ROC. Hubungan antara profil lipid dan derajat keparahan penyakit dianalisa dengan uji chi-square atau fisher exact. Nilai $P < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik .

Hasil: Nilai *cut-off* kolesterol total 93,5 mg/dL, trigliserida 181,5 mg/dL, HDL 18,5 mg/dL dan LDL 33,5 mg/dL. Didapatkan hubungan profil lipid dan derajat keparahan penyakit (PELOD-2) dengan nilai P: kolesterol total 0,007, trigliserida 0,013, HDL 0,052, dan LDL 0,547.

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna antara kadar kolesterol total dan trigliserida dengan PELOD-2, sedangkan HDL dan LDL tidak bermakna.

Kata kunci: kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL, PELOD-2

Association between Lipid Profile and Severity of Disease based on Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) Score in Pediatric Sepsis

Rince Restiviona, Chairul Yoel, Pertin Sianturi

Department of Child Health, Faculty of Medicine Universitas Sumatera Utara
Adam Malik Hospital, Medan, Indonesia

Background: Sepsis is the most common cause of mortality in neonates and children in the hospital. Sepsis and septic shock may lead to neuro-endocrine and metabolic alterations including plasma lipid and lipoprotein. But association between lipid profile and severity of disease in pediatric sepsis is still unclear.

Objective: To investigate the association between lipid profile and severity of disease in pediatric sepsis.

Methods: A cross-sectional study was conducted from July to October 2017 in PICU, Haji Adam Malik hospital. The samples were included children from one month to <18 year old who diagnosed with sepsis. Patients who suffered from diabetes mellitus, nephrotic syndrome, overweight, severe malnutrition, received statin and parenteral lipid were excluded. There were 30 children included this study. Severity of disease was examined by using PELOD-2 score. Cut-off points for each lipid profile based on Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. The association between lipid profile and severity of disease was analyzed using chi-square or fisher exact test. The P value <0,05 was considered to be statistically significant.

Results: Cut-off point for total cholesterol was 93,5 mg/dL, triglyceride 181,5 mg/dL, HDL 18,5 mg/dL and LDL 33,5 mg/dL. The association between lipid profile and severity of disease (PELOD-2 score) had P values as follows: total cholesterol 0,007, triglyceride 0,013, HDL 0,052 and LDL 0,547.

Conclusion: The association between total cholesterol and triglyceride with severity of disease in pediatric sepsis were statistically significant, except for HDL and LDL.

Keywords: total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, PELOD-2 score

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan masalah kesehatan yang menjadi penyebab kematian terbanyak pada bayi dan anak di rumah sakit.¹ Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan (*life-threatening organ dysfunction*) yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi.² Diperkirakan lebih dari 750.000 kasus sepsis di Amerika Serikat dengan 200.000 kematian per tahun.³ Secara umum, mortalitas sepsis berat sebanyak 30% dan syok septik 50%-60%.⁴ Di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) 19,3% dari 502 pasien yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%.²

Profil lipid adalah pola gambaran lipid darah yang terdiri dari kolesterol total, trigliserida, *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dan *High-Density Lipoprotein* (HDL).⁵ Perubahan konsentrasi dan komposisi lipid plasma serta lipoprotein terjadi pada infeksi akut, inflamasi, sepsis dan syok septik.⁶ Pada kondisi sepsis terjadi perubahan neuroendokrin dan metabolik seperti meningkatnya konsentrasi kortisol serum, rendahnya hormon tiroid, resistensi insulin, peningkatan kadar glukosa, laktat, kadar asam lemak bebas, trigliserida dan menurunnya HDL.^{7,8} Perubahan ini diperantarai oleh sitokin seperti interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) yang terlibat dalam

respon fase akut selama sepsis.⁹ Sitokin menstimulasi hepar untuk meningkatkan sintesa trigliserida, mengurangi kolesterol plasma dan apolipoprotein, khususnya HDL kolesterol.^{6,10}

Penelitian mengenai kadar lipid serum dan beratnya derajat penyakit atau kematian pada pasien sepsis masih terbatas pada pasien dewasa. Tahun 1920 dilaporkan adanya hubungan antara derajat hipokolesterolemia dengan beratnya infeksi.⁹ Penelitian di Iran membandingkan kadar kolesterol total, HDL, LDL dan trigliserida pada pasien sepsis dan non sepsis. Didapatkan kadar kolesterol total, HDL, LDL lebih rendah pada pasien sepsis. Namun tidak terdapat perubahan bermakna pada kadar trigliserida.⁸

Penelitian profil lipid pada anak dengan sepsis masih sangat terbatas. Penelitian lipid plasma pada anak dengan sepsis *meningococcal* yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) didapatkan kadar kolesterol total, HDL dan LDL saat pertama dirawat berhubungan terbalik dengan tingkat keparahan penyakit.¹⁰ Di Korea (2008) didapatkan kadar kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL dan Apolipoprotein (Apo) A-1 pada hari 0,1,3, dan 7 lebih rendah pada pasien sepsis yang meninggal.¹¹ Di Indonesia, sampai saat ini baru satu penelitian di RSCM (2011) yang meneliti mengenai hubungan antara HDL dengan skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) pada anak sepsis.¹² Namun, penelitian mengenai profil lipid yang lengkap pada pasien anak dengan sepsis belum ada. Hal inilah yang menjadi

latar belakang dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan profil lipid terhadap derajat keparahan penyakit pada anak dengan sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Haji Adam Malik Medan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara profil lipid terhadap derajat keparahan penyakit pada anak dengan sepsis?

1.3 Hipotesis

Terdapat hubungan antara profil lipid terhadap derajat keparahan penyakit pada anak dengan sepsis.

1.4 Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan profil lipid terhadap derajat keparahan penyakit pada anak dengan sepsis.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Di bidang akademik/ilmiah: memberikan gambaran tentang hubungan profil lipid terhadap derajat keparahan penyakit pada pasien anak dengan sepsis.

2. Di bidang pelayanan masyarakat : dengan mengetahui kadar profil lipid pada awal rawatan dapat memprediksi beratnya derajat penyakit pada pasien anak dengan sepsis, sehingga dapat menggambarkan prognosis pasien.
3. Di bidang pengembangan penelitian : memberikan masukan ilmiah tentang data dasar untuk penelitian selanjutnya

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SEPSIS PADA ANAK

2.1.1 Definisi

Definisi sepsis pada awalnya berdasarkan International *Pediatric Sepsis Consensus Conference* tahun 2007, menyatakan bahwa kriteria diagnosis sepsis meliputi tersangka atau terbukti adanya patogen disertai dua atau lebih gejala *Systemic Inflammatory response Syndroms (SIRS)*.² Namun pada awal tahun 2016, *Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine* menyatakan sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan (*life-threatening organ dysfunction*) yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi.^{2,13}

2.1.2 Etiologi

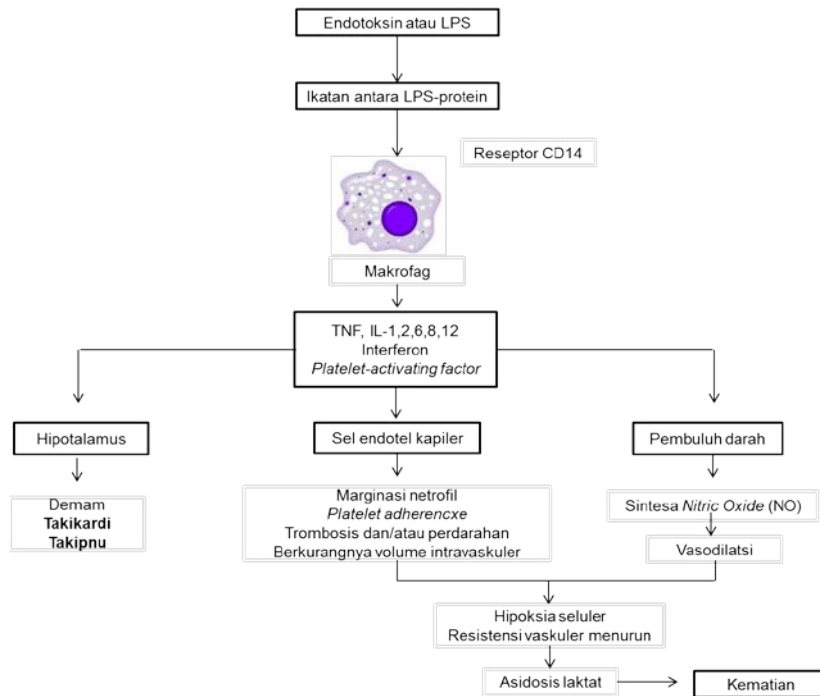
Sepsis diawali oleh adanya proses infeksi.² Infeksi primer dapat berasal dari paru, saluran kemih, saluran cerna, intra abdominal, kulit dan jaringan lunak.¹⁴ Sepsis disebabkan oleh berbagai mikroorganisme termasuk bakteri, virus, jamur, protozoa, *spirochaeta* dan riketsia. Bakteri merupakan penyebab tersering (> 90%), terutama bakteri gram positif (seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, enterococcus dan *coagulase-negative staphylococci* lainnya). Namun

demikian, bakteri gram negatif dapat bersifat lebih berat dan mortalitas tinggi.^{2,14} Pasien dengan sepsis/syok septik dapat disebabkan oleh gram positif dan gram negatif sebagai polimikrobia atau *mixed infection*, sering menimbulkan kematian yang lebih tinggi dibandingkan oleh satu organisme.⁶

2.1.3 Patofisiologi

Toksin yang berperan pada sepsis antara lain *lipopolysaccharide* (LPS) yang merupakan dinding membran terluar atau endotoksin bakteri gram negatif (berikatan dengan *toll-like receptor4/TLR4*), dan *lipoteichoic acid* (LTA) yang merupakan dinding membran terluar atau eksotoksin bakteri gram positif (berikatan dengan *TLR2/6*).^{12,15} *LPS-binding protein* (LBP) merupakan protein fase akut yang disekresikan oleh hepar sebagai respon terhadap trauma atau infeksi yang berperan pada ikatan dan transfer LPS.¹⁶

Ikatan LPS/LTA pada reseptor membran sel penjamu akan mengaktifkan kaskade inflamasi yang memicu lepasnya mediator inflamasi dan akan menimbulkan manifestasi klinis sepsis.¹² Toksin yang dilepaskan menstimulasi makrofag melepaskan mediator seperti IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , *nitric oxide* (NO), *platelet activating factors* (PAF), *reactive oxygen species* (ROS), *macrophage migration inhibitory factor* (MIF), *chemokine* dan adhesi molekul yang mengakibatkan disfungsi endotel vaskuler dan gangguan homeostasis yang mengakibatkan kerusakan organ multipel pada sepsis (Gambar 2.1).^{3,6,15}



Gambar 2.1 Patogenesis sepsis dan disfungsi organ multipel¹³

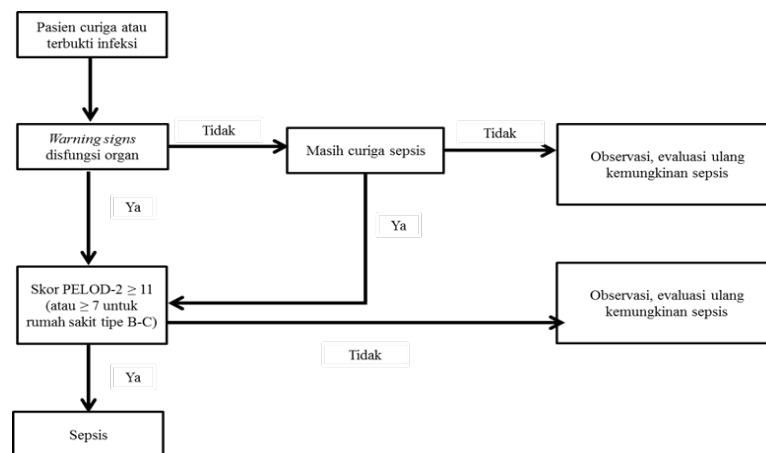
(Dimodifikasi dari Al-Khafaji AH, Pinsky MR. Multiple organ dysfunction syndrome in sepsis. Medscape. 2016.

Multiple Organ Dysfunction Syndroms (MODS) sebelumnya dikenal dengan *Multiple Organ Failure (MOF)* atau *Multisystem Organ Failure (MSOF)* merupakan perubahan fungsi organ pada pasien sakit akut dengan hemostasis yang tidak dapat dipertahankan tanpa intervensi, mengenai dua atau lebih sistem organ.¹⁷ MODS pada sepsis sering menimbulkan komplikasi yang serius bahkan kematian pada pasien di PICU (26-50%).¹⁸ Penilaian MODS dapat dilakukan berdasarkan sistem skoring SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*), skoring PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) dan PELOD membantu memprediksi luaran pada anak sakit kritis.¹⁷ Penilaian PELOD dapat digunakan untuk menilai prognosis pasien dari waktu ke waktu dan

telah divalidasi diberbagai multisenter.¹² Penilaian meliputi sistem neurologis, kardiovaskuler, ginjal, respirasi, hematologi dan hepatic. Saat ini penilaian fungsi organ menggunakan skor PELOD-2 yang merupakan perbaikan PELOD-1, dimana pada PELOD-2 ditambahkan *Mean Arterial Pressure* (MAP) dan laktatemia pada penilaian disfungsi organ kardiovaskuler sedangkan difungsi hepar tidak dinilai.¹⁹

2.1.4 Penegakan diagnosis sepsis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya infeksi dan tanda disfungsi atau gagal organ dengan skor PELOD-2 ≥ 11 (atau ≥ 7 untuk rumah sakit tipe B-C). Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi dan reaksi inflamasi. Faktor predisposisi meliputi faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan) dan riwayat terapi (steroid, antibiotik, tindakan invasif).²



Bagan 2.1 Alur penegakan diagnosis sepsis²

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda (biomarker) infeksi yaitu pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio netrofil:limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi, *C-reactive protein* (CRP) dan prokalsitonin dengan pemeriksaan berkala. Sepsis memerlukan pembuktian adanya mikroorganisme yang dapat dilakukan melalui pemeriksaan apus gram, hasil kultur atau *polymerase chain reaction* (PCR). Pencarian fokus infeksi lebih lanjut dilakukan dengan pemeriksaan urin, feses rutin, lumbal fungsi dan pencitraan sesuai indikasi.²

Secara klinis respon inflamasi terdiri dari:²

1. Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau suhu aksila $>37,5^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $<36^{\circ}\text{C}$)
2. Takikardia : rerata denyut jantung di atas normal sesuai usia tanpa terdapat stimulus eksternal, obat kronis dan nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 sampai 4 jam.
3. Bradikardia (pada anak $<$ satu tahun): rerata denyut jantung berkurang dari normal sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, *beta blocker*, dan penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam.
4. Takipneu: rerata frekuensi nafas diatas normal

Kecurigaan disfungsi organ (*warning signs*) apabila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis yaitu penurunan kesadaran (metode AVPU/*Alert-Verbal-Pain-Unresponsive*), gangguan kardiovaskuler (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer atau rerata tekanan arterial) atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan *work of breathing*, sianosis). Diagnosa disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2.²

Tabel 2.1 *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2)*¹⁹

| Disfungsi organ dan variabel | Poin Berdasarkan Tingkat keparahan | | | | | | |
|---|------------------------------------|------------|---------|----------------------|--------|---|------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Neurologi | | | | | | | |
| <i>Glasgow Coma Scale</i> | ≥ 11 | 5 - 10 | | | 3 - 4 | | |
| <i>Pupillary reaction</i> | Keduanya reaktif | | | Keduanya non reaktif | | | |
| Kardiovaskuler | | | | | | | |
| Laktatemi (mmol/L)* | < 5.0 | 5.0 – 10.9 | | | ≥ 11.0 | | |
| <i>Pressure</i> (mmHg) | | | | | | | |
| 0 - < 1 bulan | ≥ 46 | | 31 – 45 | 17 – 30 | | | ≤ 16 |
| 1 – 11 bulan | ≥ 55 | | 39 – 54 | 25 – 38 | | | ≤ 24 |
| 12 – 23 bulan | ≥ 60 | | 44 – 59 | 31 – 43 | | | ≤ 30 |
| 24 – 59 bulan | ≥ 62 | | 46 – 61 | 32 – 44 | | | ≤ 31 |
| 60 – 143 bulan | ≥ 65 | | 49 – 64 | 36 – 48 | | | ≤ 35 |
| ≥ 144 bulan | ≥ 67 | | 52 – 68 | 38 – 51 | | | ≤ 37 |
| Renal | | | | | | | |
| Kreatinin (μmol/L)** | | | | | | | |
| 0 - < 1 bulan | ≤ 69 | | ≥ 70 | | | | |
| 1 – 11 bulan | ≤ 22 | | ≥ 23 | | | | |
| 12 – 23 bulan | ≤ 34 | | ≥ 35 | | | | |
| 24 – 59 bulan | ≤ 50 | | ≥ 51 | | | | |
| 60 – 143 bulan | ≤ 58 | | ≥ 59 | | | | |
| ≥ 144 bulan | ≤ 92 | | ≥ 93 | | | | |
| Respiratori | | | | | | | |
| PaO ₂ (mmHg)/ FiO ₂ | ≥ 61 | | ≤ 60 | | | | |
| PaCO ₂ (mmHg) | ≤ 58 | 59 – 94 | | ≥ 95 | | | |
| Ventilasi invasif | Tidak | | | Ya | | | |
| Hematologi | | | | | | | |
| Hitung sel darah Putih (x 10 ⁹ /L) | > 2 | | ≤ 2 | | | | |
| Platelet (x 10 ⁹ /L) | ≥ 142 | 77 – 141 | ≤ 76 | | | | |

*Konversi nilai laktat 1 mmol/L = 1 mEq/L

**Konversi nilai kreatinin 1 μmol/L = 88,4 x mg/dL

Perbaikan disfungsi organ dan prognosis dinilai dengan menggunakan skor PELOD-2 dan prokalsitonin.²

Derajat ringan : Skor PELOD-2 0-3 dan kadar prokalsitonin 0,5-1,99 ng/dl

Derajat sedang : Skor PELOD-2 > 3-9 dan kadar prokalsitonin 2,0-9,99 ng/dl

Derajat berat : Skor PELOD-2 >9 dan kadar prokalsitonin >10 ng/dl

2.2 PROFIL LIPID

2.2.1 Definisi lipid dan profil lipid

Lipid merupakan senyawa biokimia yang mengandung karbon dan hidrogen, yang bersifat tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik. Lipid plasma terdiri dari triasilgliserol (16%), fosfolipid (30%), kolesterol (14%), ester kolesterol (36%) serta asam lemak bebas dalam jumlah kecil (4%).²⁰ Lipid bersirkulasi dibawa oleh lipoprotein ke berbagai jaringan untuk digunakan sebagai energi, lipid cadangan, produksi hormon steroid (khususnya kortisol) dan pembentukan asam empedu.²¹

Profil lipid adalah pola gambaran lipid darah yang terdiri dari kolesterol total, trigliserida, LDL dan HDL.⁵ Pada tahun 1992, *The National Cholesterol Education Programme* (NCEP) merekomendasikan kadar lipid dan lipoprotein seperti pada tabel 2 berikut:²²

Tabel 2.2 Kadar lipid plasma, lipoprotein dan apolipoprotein pada anak dan remaja²²

| Kategori | Normal (mg/dL) | Borderline (mg/dL) | Tidak normal (mg/dL) |
|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------|
| Kolesterol Total | < 170 | 170 – 199 | ≥ 200 |
| LDL | < 110 | 110 – 129 | ≥ 130 |
| TG | | | |
| 0 – 9 tahun | < 75 | 75 – 99 | ≥ 100 |
| 10 – 19 tahun | < 90 | 90 – 129 | ≥ 130 |
| HDL | > 45 | 45 – 40 | < 40 |
| ApoA-1 | > 120 | 115 -120 | < 115 |

Keterangan: LDL : Low Density Lipoprotein, HDL : High Density Lipoprotein, TG : Trigliserida
Apo A-1 : Apolipoprotein A-1

2.2.2 Klasifikasi profil lipid & fungsinya

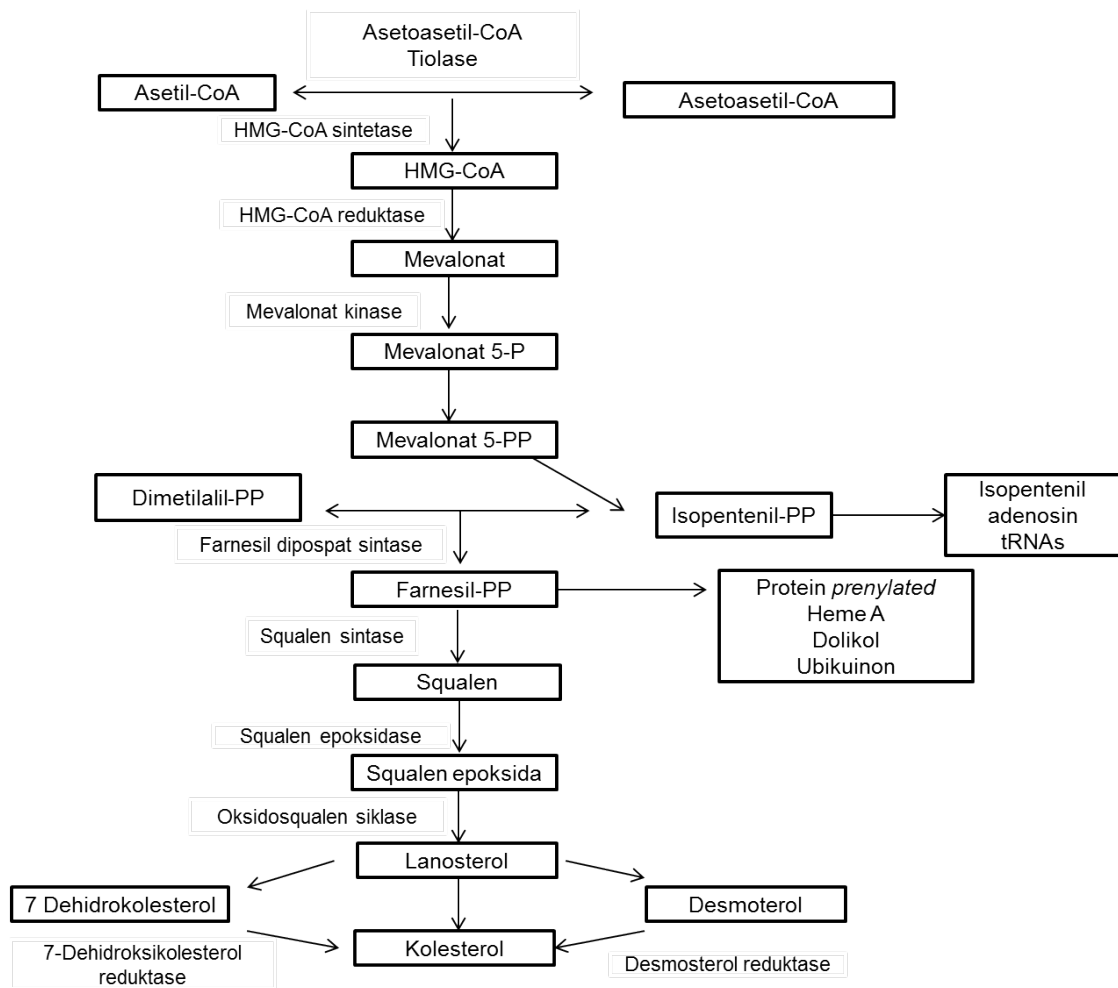
a. Kolesterol

Kolesterol merupakan sterol terbanyak pada sel dan cairan tubuh manusia.²³

Kolesterol bebas merupakan komponen penting membran sel (pospolipid),^{24,25} yang berfungsi untuk perbaikan jaringan, pertahanan tubuh, prekursor hormon steroid dan pembentukan asam empedu.²⁶ Di dalam plasma, sepertiga kolesterol berada dalam bentuk bebas dan dua pertiga dalam bentuk ester yang terdiri dari *linoleic* dan *oleic acid*.^{24,26}

Kolesterol berasal dari makanan dan dari hepar yang dieksresikan bersama empedu ke usus halus.²⁷ Mekanisme pembentukan kolesterol sebagian besar berlangsung di organ hati. Dimana sterol disintesa dari dua-karbon membentuk asetil-CoA. Enzim asetoasetil-CoA tiolase merubah asetil-CoA dan asetoasetil-CoA, yang kemudian enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl*

(HMG)-CoA sintase merubahnya menjadi HMG-CoA. Enzim HMG-CoA reduktase mereduksi HMG-CoA menjadi mevalonat. Mevalonat dimetabolisme menjadi farnesil-dipospat, squalen dan lanosterol oleh enzim-enzim yang ada di peroksisom. Kemudian lanosterol akan diubah menjadi kolesterol (Gambar 2.2).²⁸



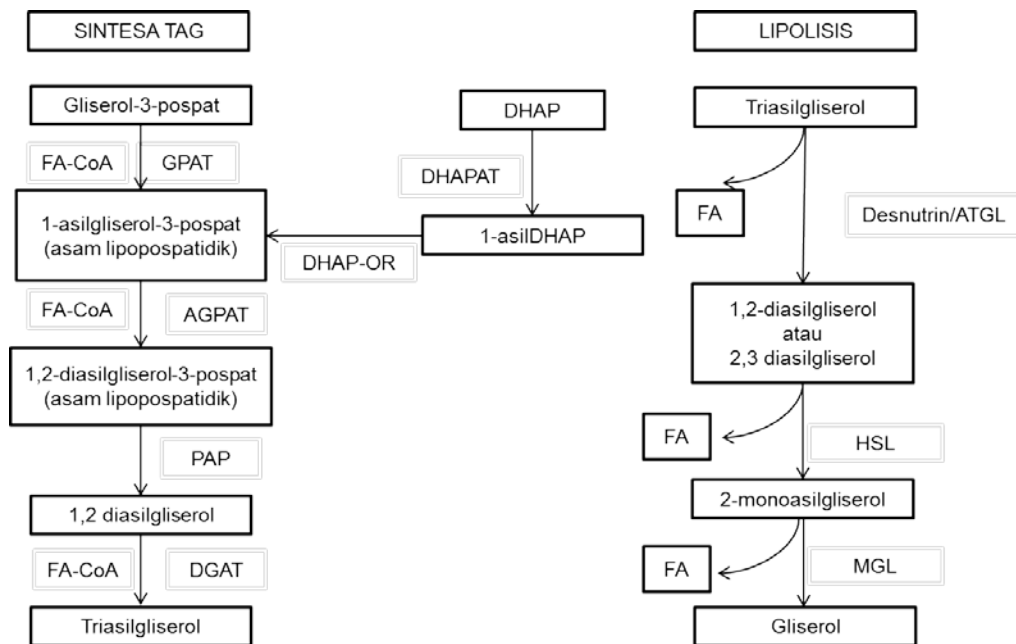
Gambar 2.2 Proses pembentukan kolesterol²⁸

(Dimodifikasi dari Liscum L Cholesterol biosynthesis. In Vance DE, Vance JE. Biochemistry of lipids, lipoprotein and membrane 4th edition. Elsevier. 2002. p. 409-11)

b. Triglicerida

Triglicerida disebut juga dengan triasilgliserol (TAG) terdiri dari tiga asam lemak esterifikasi yang mengandung gliserol.²³ Pembentukan triglicerida diawali dengan terbentuknya asam lisopospatidik (1-asilgliserol-3-pospat) yang dikatalisasi oleh *glycerol-3-phosphate acyltransferase* (GPAT) di retikulum endoplasma dan mitokondria. Asam lipopospatidik juga dapat dibentuk dari proses asilasi dari *dihydroxyacetone-phosphate* (DHAP) oleh *acylcoenzyme A* (CoA). Asam lipopospatidik diesterifikasi dan dikonversi menjadi asam pospatidik (1,2-diasilgliserol-3-pospat) oleh *1-acylglycerol-3-phosphate acyltransferase* (AGPAT) yang dikenal juga dengan *lysophosphatidate acyltransferase*. Asam pospatidik diubah menjadi 1,2-diasilgliserol (1,2-DAG) oleh *phosphatidic acid phosphatase* (PAP). *Diacylglycerol acyltransferase* (DGAT) akan mengubah 1,2-DAG menjadi triasilgliserol.²⁹

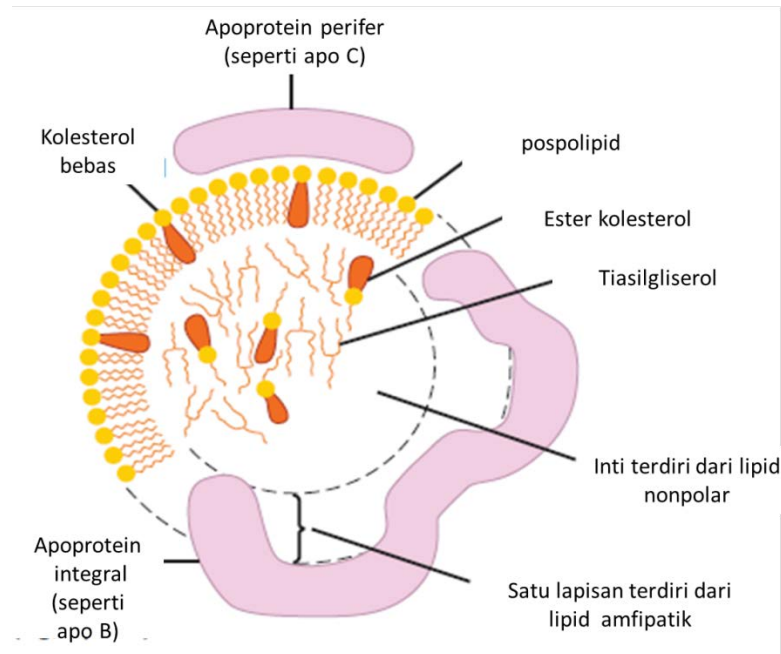
Triasilgliserol akan mengalami proses lipolisis untuk menghasilkan energi yang dibutuhkan oleh tubuh. *Hormone sensitive lipase* (HSL) akan mengubah *fatty acid* (FA) menjadi 2-monoasilgliserol dan dengan bantuan *monoglyceride lipase* (MGL) akan diubah menjadi gliserol (Gambar 2.3).²⁹



Gambar 2.3. Proses pembentukan dan hidrolisis trigliserida²⁹
 (Dimodifikasi dari: Ahmadian M, Duncan RE, Jaworski K, Nagy ES, Sul HS. Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. NIH-PA, April 2007: 2(2):229-37)

c. Lipoprotein

Lipoprotein terdiri dari inti yang bersifat non polar dan lapisan luar yang merupakan lipid amfipatik. Lapisan inti terdiri dari ester kolesterol dan trigliserida, yang dikelilingi oleh molekul kolesterol dan pospolipid (Gambar 4).²⁰ Lipoprotein berdasarkan densitasnya dibagi menjadi 5 klasifikasi utama yaitu: *chylomicrons*, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *Intermediate-density lipoprotein* (IDL), LDL dan HDL.⁶



Gambar 2.4 Struktur umum lipoprotein plasma²⁰

(Dimodifikasi dari: Botham KM, Mayes PA. Lipid transport and storage. In: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Well PA. Harper's illustrated biochemistry 30th edition. Mc Graw Hill Education. 2015. p.253-61)

Tabel 2.3 Karakteristik lipoprotein mayor³⁰

| Lipoprotein | Sumber | Ukuran (nm) | Densitas (g/ml) | Komposisi (%) | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------|-----------------|---------------|-------|--|
| | | | | Protein | Lipid | Apolipoprotein |
| <i>Chylomicron</i> | Usus | 80-1200 | < 0.95 | 1-2 | 98-99 | C-I, C-II, C-III, E, A-I, A-II, A-IV, B-48 |
| <i>Chylomicron remnants</i> | <i>Chylomicron</i> | 40-150 | < 1.0006 | 6-8 | 92-94 | B-48, E |
| VLDL | Hepar, usus | 30-80 | 0.95-1.006 | 7-10 | 90-93 | B-100, C-I, C-II, C-III |
| IDL | VLDL | 25-35 | 1.006-1.019 | 11 | 89 | B-100, E |
| LDL | VLDL | 18-25 | 1.019-1.063 | 21 | 79 | B-100 |
| HDL | Hepar, usus, VLDL, <i>chylomicron</i> | 5-20 | 1.125-1.210 | 32-57 | 43-68 | A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D, E |

Fungsi HDL, meliputi :

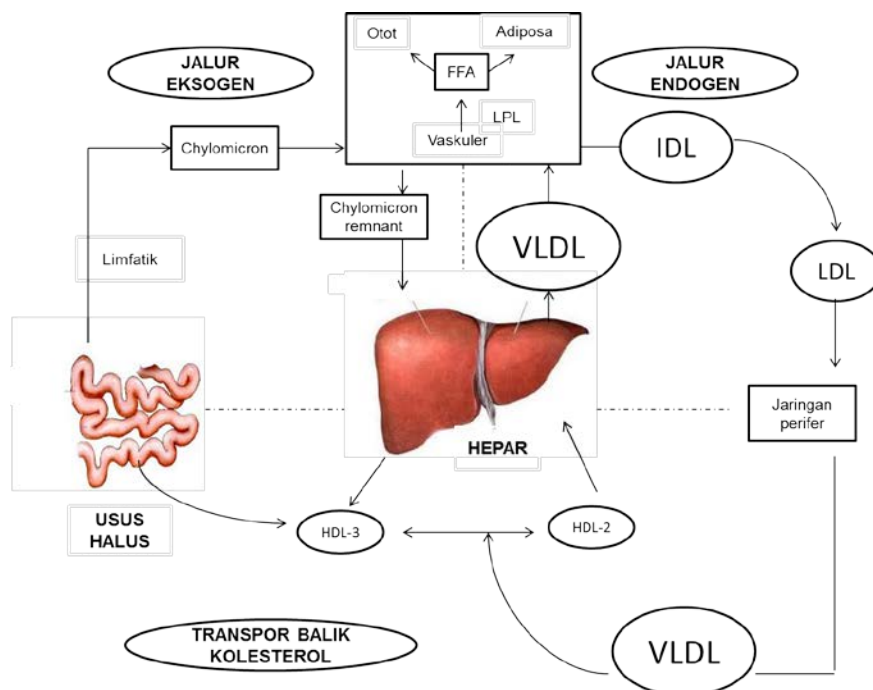
1. Efek protektif HDL pada aterosklerosis melalui transpor balik kolesterol, dimana HDL mencegah akumulasi kolesterol di leukosit dan pembentukan *foam cell* di dinding pembuluh darah intima.^{6,8}
2. Efek anti inflamasi HDL melalui ikatan dan netralisasi LPS, enzim *paraoxonase* (PON1) dan *platelet-activating factor acetylhydrolase* (PAF-AH) yang melindungi LDL dari kerusakan peroksidatif, menghambat adhesi sel endotel dan pelepasan sitokin proinflamasi yang mencegah infiltrasi sel inflamasi dan disfungsi organ multipel serta stimulasi aktivasi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS).^{6,8,11}
3. HDL mempengaruhi fungsi trombosit melalui interaksi dengan kompleks glikoprotein IIb-IIIa yang menyebabkan inhibisi agregasi trombosit.²⁴

2.2.3 Transpor lipid

1. Jalur eksogen : Lipid dari makanan (kolesterol dan trigliserida) dibawa dari usus halus dalam bentuk *chylomicron* ke perifer dan hepar.^{26,30} Di sirkulasi, *chylomicron* dimetabolisme di jaringan otot dan adiposa oleh lipoprotein lipase (LPL) dengan membentuk *chylomicron remnant* dan dibawa ke hepar.³⁰
2. Jalur endogen: VLDL dibentuk dan disekresi di hepar, dan di katabolisme menjadi IDL dan LDL, kemudian dibawa ke jaringan perifer atau ke hepar. VLDL akan dihidrolisa oleh LPL menghasilkan asam lemak atau di

simpan di otot dan jaringan adiposa. Ukuran VLDL ditentukan oleh banyaknya trigliserida. IDL terdiri dari kolesterol dan trigliserida dalam jumlah yang sama, sedangkan LDL pada individu normal mengandung 70% kolesterol.^{23,30}

3. Jalur transpor balik kolesterol : Dimulai dengan pembentukan *nascent* HDL oleh hepar dan usus. HDL berperan terhadap transpor kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hepar untuk di eksresikan ke empedu. *Nascent* HDL-3 diesterifikasi menjadi HDL-2 oleh *enzim lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) dan diubah menjadi *mature* HDL oleh *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) (Gambar 2.5).³⁰



Gambar 2.5 Jalur eksogen, endogen dan transpor balik kolesterol³⁰

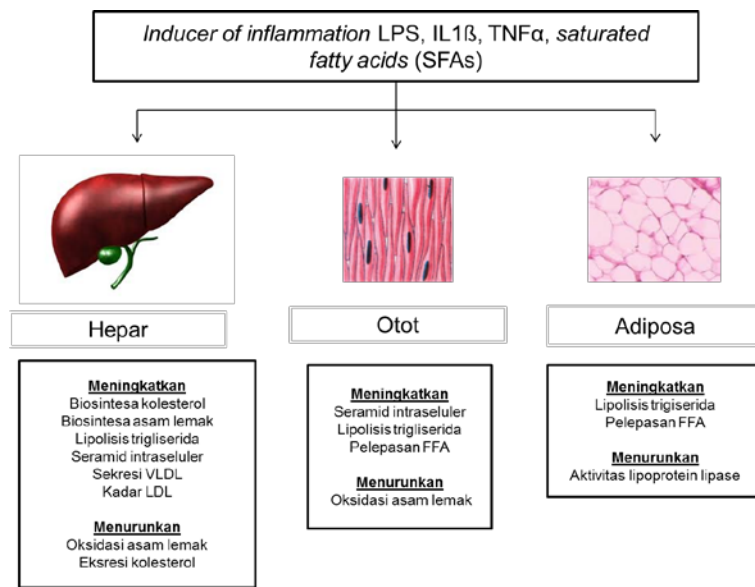
(Dimodifikasi dari: Neal WA, John CC. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics edition 20. Elsevier. 2016. p.693-695)

2.3 PROFIL LIPID PADA SEPSIS

Perubahan kadar dan komposisi lipid serta lipoprotein didapatkan pada keadaan infeksi akut, inflamasi, penyakit kritis, SIRS, sepsis, syok septik dan MOF.⁶ Beberapa mekanisme yang mempengaruhi perubahan lipid adalah inhibisi LPL jaringan, meningkatnya produksi trigliserida hepatic karena hiperglikemia dan hiperinsulinemia, gangguan keseimbangan sintesa dan penggunaan, serta interaksi sitokin atau endotoksin.³¹ Inflamasi mempengaruhi metabolisme lipid di hepar, otot rangka dan jaringan adiposa yang dipengaruhi oleh aktivitas sel parenkim dan sel imun (gambar 2.6).³² Sitokin proinflamasi meningkatkan lipolisis jaringan adiposa dan pelepasan trigliserida hepatic, mempengaruhi aktivitas lipase lipoprotein serta oksidasi asam lemak.³³ Hal ini meningkatkan sintesa hepatic akan *triglyceride-rich lipoproteins* yang dikenal *lipemia of sepsis*, yang merupakan respon imun non adaptif alamiah.^{6,34}

Pada inflamasi sistemik dan sepsis terjadi perubahan metabolik berat termasuk resistensi insulin bersamaan dengan meningkatnya trigliserida dan menurunnya LDL.⁸ Resistensi insulin merupakan mekanisme adaptif untuk mencegah kekurangan glukosa pada organ vital, yang tidak bisa menggunakan sumber energi lain. Hal ini menyebabkan gangguan pada *post-receptor insulin signalling pathway* dan menurunnya *glucose transporter (GLUT)-4* pada otot rangka dan jaringan lemak.³⁵ Selama sepsis, hepar

meningkatkan *uptake free-fatty acid* (FFA) dan glukosa sehingga kadarnya meningkat dalam plasma. Glukosa dimetabolisme di hepatosit menjadi *malonyl-CoA*, yang berfungsi menghambat *carnitin-palmitoyl transferase* yang ada di membran mitokondria yang berfungsi membawa asam lemak rantai panjang ke mitokondria untuk di oksidasi. Sehingga akumulasi *malonyl-CoA* akan meningkatkan kadar FFA hepatic, trigliserida dan sintesa VLDL.³⁶



Gambar 2.6. Pengaruh inflamasi terhadap metabolisme lipid di hepar, otot dan adiposa³²

(Dimodifikasi dari: Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. Cell Metabolism 15. 2012; 635-45)

2.3.1 Perubahan metabolisme kolesterol

Hipokolesterolemia telah dilaporkan terjadi pada pasien dengan pielonefritis akut yang berat, trauma mayor, MODS, luka bakar, sepsis dan tindakan bedah. Kadar kolesterol akan menurun selama sakit akut dan kembali normal selama fase pemulihan.⁹ Mekanisme patofisiologi hipokolesterolemia pada

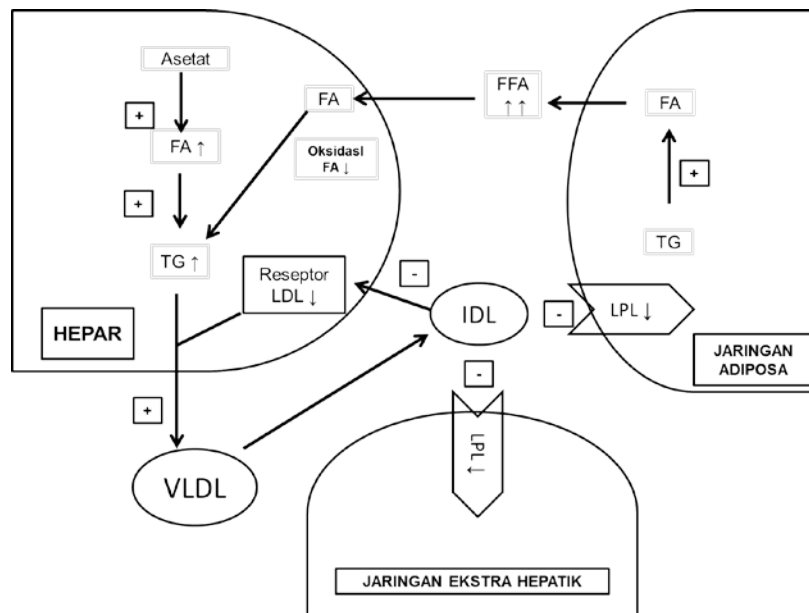
sakit berat dan sepsis belum dimengerti dengan jelas.⁸ Infeksi bakteri akut, kronik, virus dan parasit menyebabkan hipokolesterolemia berkaitan akibat pengaruh sitokin proinflamasi (IL-6, IL-10, TNF- α) terhadap metabolisme lipoprotein dan respon fase akut selama sepsis.⁹ Sitokin menurunkan sintesa apolipoprotein dan prekursor kolesterol khususnya *lanosterol* dan *lathosterol* di hepar.^{9,10} Selain itu, defisiensi kalori dan protein juga dapat menyebabkan terjadinya hipokolesterolemia.³⁷

2.3.2 Perubahan metabolisme trigliserida dan VLDL

Pengaruh toksin (LPS dan LTA) pada sepsis terhadap metabolisme trigliserida dan VLDL pada prinsipnya diperantarai oleh sitokin (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 dan lain-lain).^{6,38} Sitokin menyebabkan menurunnya sintesa LPL di otot dan jaringan adiposa, yang mengakibatkan lipolisis dan transpor asam lemak ke hepar meningkat sedangkan oksidasi asam lemak di hepar menurun.^{33,38} Hal inilah yang menyebabkan meningkatnya sintesa dan sekresi VLDL hepatic dan menurunnya *clearance* trigliserida yang kaya lipoprotein (Gambar 2.7).^{6,24,25}

Perubahan lipid menjadi ATP membutuhkan oksigen dalam jumlah besar dan berkaitan dengan mitokondria.³¹ Akumulasi *malonyl-CoA* meningkatkan FFA hepatic, trigliserida dan sintesa VLDL dengan menghambat *carnitin-palmitoyl transferase* yang ada di membran mitokondria.³⁶ Defisiensi karnitin yang terjadi pada pasien sakit kritis, akan mengganggu β -oksidasi asam lemak di mitokondria yang menyebabkan

terjadinya hipertrigliseridemia.³² Penelitian terbaru menyatakan inflamasi juga meningkatkan *angiopoietin like protein 4*, merupakan inhibitor aktivitas LPL yang menghambat metabolisme trigliserida.³⁸ Keadaan hipertrigliseridemia merupakan salah satu komponen sindrom metabolik yang berkaitan dengan terjadinya resiko penyakit kardiovaskuler.³⁹



Gambar 2.7 Patogenesis hipertrigliserida³⁸

(Dimodifikasi dari: Feingold KR, Grunfeld C. The effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins. Clinical endocrinology. 2015. p.1-23)

2.3.3 Perubahan metabolisme LDL

PON1 merupakan enzim yang berperan sebagai antioksidan dalam melawan stres oksidatif. PON 1 melindungi LDL dari oksidasi. Pada keadaan sepsis, sitokin menyebabkan aktivitas PON1 menurun.⁴⁰ Hal ini menyebabkan oksidasi LDL kolesterol meningkat.⁴¹ Selain itu pada kondisi sepsis, sitokin menyebabkan enzim *cholesterol ester transfer protein* (CETP) menurun. CETP berperan merubah VLDL dan *chylomicron* menjadi LDL dan

HDL. Penurunan enzim CETP menyebabkan menurunnya sintesa LDL dan HDL.⁴¹

2.3.4 Perubahan metabolisme HDL

HDL terutama terdiri dari kolesterol dan apolipoprotein, yang diproduksi dan dimetabolisme terutama di hepar.⁴² HDL sebagai anti-inflamasi berperan pada *innate immunity* dengan mengatur respon inflamasi.⁸ Infeksi menyebabkan hipolipoproteinemia sehingga menurunkan kemampuan kapasitas plasma menetralsasi LPS dan menyebabkan respon inflamasi yang berlebihan. Namun demikian, mekanisme yang mendasari menurunnya HDL plasma masih belum jelas, terdapat peranan beberapa protein fase akut meningkat termasuk *serum Amyloid A (SAA)* dan *secretory phospholipase A₂ (sPLA₂)*. Protein sPLA₂ merupakan protein fase akut yang disintesa oleh sel otot polos vaskuler, netrofil, trombosit dan hepar. Protein ini berfungsi meningkatkan katabolisme HDL apolipoprotein dan HDL *cholesteryl ester*.⁶ Protein fase akut lain yang mempengaruhi perubahan HDL pada inflamasi akut adalah SAA, dimana SAA menggantikan ApoA-1 berikatan dengan HDL dan meningkatkan katabolisme HDL.^{43,44} SAA dapat meningkat 1000 kali lipat (500-1000 mg/dL) diatas normal (1-5 mg/dL) selama respon fase akut.⁶

Aktivitas HDL berkaitan dengan enzim LCAT, PAF-AH dan PON1 yang berubah di endotel pembuluh darah. Menurunnya aktivitas LCAT mengganggu pembentukan *cholesteryl ester* dan maturitas HDL.⁶ Aktivitas serum PAF-AH dan PON-1 juga menurun selama infeksi inflamasi, sehingga

HDL sebagai antioksidan menurun (HDL tidak mampu melindungi LDL dari oksidasi).^{6,44} Selain itu sitokin menyebabkan defisiensi apolipoprotein M (ApoM) sebagai protein fase akut negatif. ApoM berikatan dengan *sphingosine-1-phosphate* (S1P) yang merupakan mediator bioaktif lipid. Kadar ApoM yang menurun selama respon fase akut menyebabkan menurunnya kadar S1P. Hal ini mengakibatkan perubahan distribusi dan fungsi HDL.⁴⁴

Beberapa penelitian klinis telah menggambarkan hubungan antara metabolisme lipid dan inflamasi sistemik.⁸ Penelitian pada anak sepsis yang di rawat di PICU rumah sakit anak *Eramus Medical Centre* (MC)-Sophia Rotterdam (1997-2002) didapatkan bahwa kadar kolesterol total, HDL dan LDL saat masuk berhubungan terbalik dengan derajat penyakit dan kadar sitokin.¹⁰ Penelitian pada pasien infeksi yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) *University Hospital Grohadern* di Munich-Jerman (2007-2011) didapatkan, kadar kolesterol dibawah 50 mg/dL menunjukkan mortalitas 82% sedangkan kadar kolesterol dibawah 100 mg/dL menunjukkan mortalitas 21%.⁴⁵

Penelitian pada pasien anak sepsis di Korea (2008) didapatkan kadar kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL dan Apo A-1 lebih rendah pada pasien sepsis yang meninggal pada hari 0,1,3, dan 7.¹¹ Di Indonesia, penelitian di RSCM pada pasien anak sepsis didapatkan hubungan yang bermakna antara skor PELOD > 20 dengan kematian dan adanya korelasi lemah berbanding

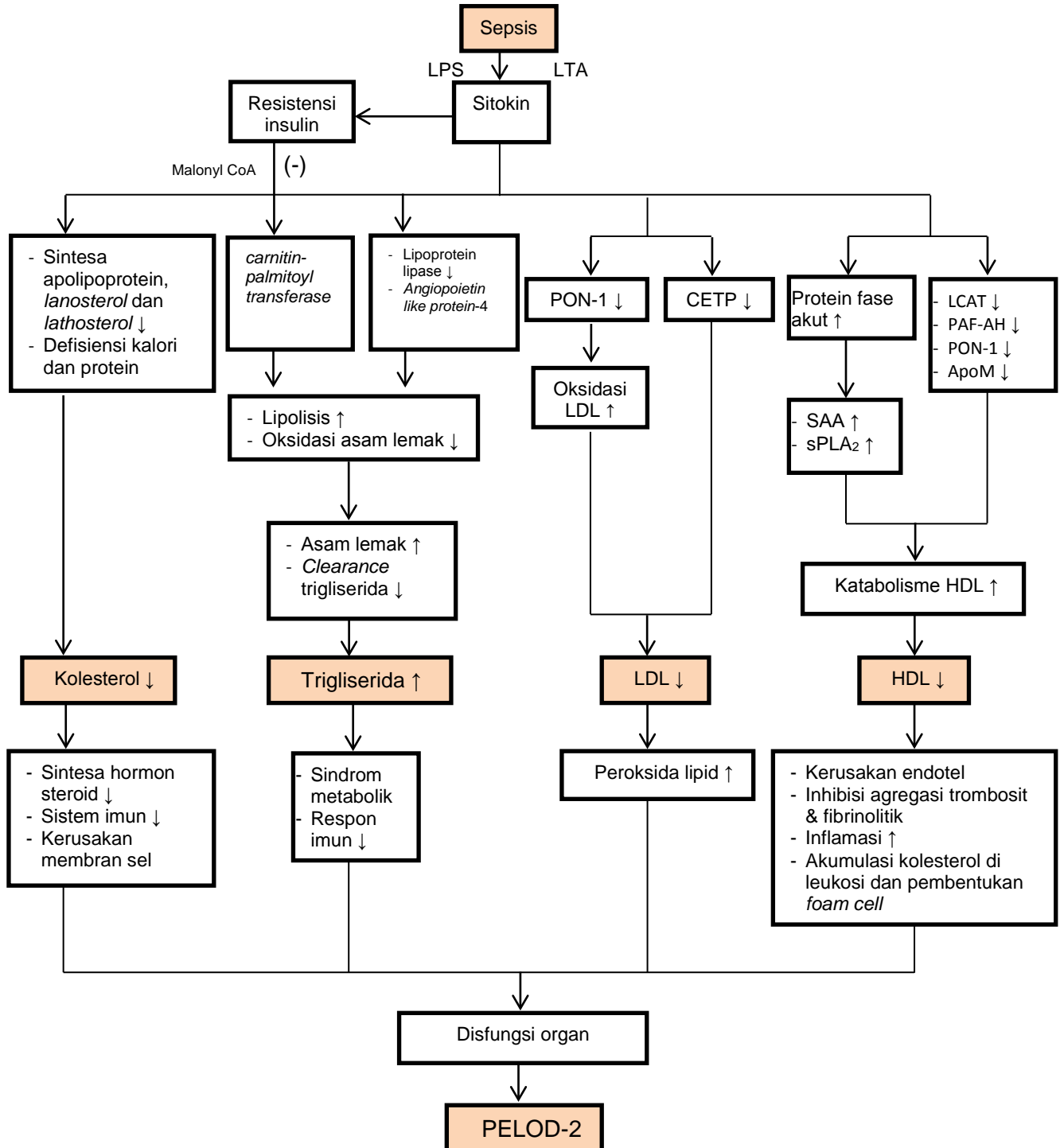
terbalik antara kadar HDL dengan skor PELOD.¹² Kadar HDL 9 mg/dl saat masuk memiliki sensitivitas 89% dan spesifisitas 73% dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis berat.⁴⁶ Penelitian yang dilakukan di Taiwan, pada pasien ICU dengan sepsis berat didapatkan kadar HDL dan Apo-A1 pada hari pertama berhubungan bermakna dengan meningkatnya angka mortalitas, perawatan ICU yang lama dan infeksi yang didapat di rumah sakit. Dimana kadar HDL <20 mg/dL memiliki sensitivitas 92%, spesifisitas 80% dan akurasi 83% untuk memprediksi mortalitas dalam 30 hari. Sedangkan kadar HDL <15 mg/dL memiliki sensitivitas 75% spesifisitas 83%, dan HDL <25 mg/dL memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 57%.⁴⁷

Sedangkan penelitian pada pasien sepsis dewasa yang di rawat di ICU di Iran (2009-2010) didapatkan kadar lipid plasma yaitu kadar kolesterol, LDL, HDL rendah pada saat masuk dan 10 hari rawatan, namun tidak terdapat perbedaan bermakna pada kadar trigliserida.⁸ Rendahnya kadar kolesterol serum saat masuk berkaitan dengan tingginya *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) III dan MODS, lama rawatan dan mortalitas.²⁴ Penelitian lain pada pasien bedah dewasa dengan sepsis menyatakan hipokolesterolemia sering bersamaan dengan kadar trigliserida normal atau menurun, yang berkaitan dengan prognosis yang buruk.⁴⁸

Pada pasien sepsis berat, kadar kolesterol total dan HDL dapat turun secara cepat dan meningkat kembali secara perlahan selama fase

pemulihan.²⁴ Terapi terhadap penyakit dasar dapat mengurangi inflamasi, yang akhirnya menyebabkan kadar profil lipid kembali normal.³⁸

2.4 Kerangka Konseptual



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional yang menggunakan desain potong–lintang untuk menilai hubungan antara profil lipid dengan derajatkeparahan penyakit berdasarkan skor PELOD-2 pada pasien anak dengan sepsis yang dirawat di unit perawatan intensif anak RSUP Haji Adam Malik Medan.

3.2. Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di unit perawatan intensif anak RSUP Haji Adam Malik Medan. Waktu penelitian dilaksanakanbulan Juli-Oktober2017.

3.3. Populasi dan Sampel

Populasi target pada penelitian ini adalah semua pasien anak dengan sepsis yang berusia 1 bulan sampai kurang dari 18 tahun yang dirawat diunit perawatan intensif anak RSUP Haji Adam Malik Medan. Populasi terjangkau penelitian ini adalah populasi target yang dirawatbulan Juli - Oktober 2017. Sampel pada penelitian ini adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi yang dipilih secara *consecutive sampling*.

3.4. Metode Pengumpulan Data

Data demografi subjek penelitian dikumpulkan melalui wawancara dengan orang tua atau wali pasien menggunakan alat bantu daftar isian mengenai data pribadi, data orang tua, riwayat penyakit terdahulu dan riwayat pengobatan yang pernah dijalani. Dilakukan pencatatan berat badan (BB), panjang badan (PB) atau tinggi badan (TB), status gizi, parameter laboratorium (darah rutin, *C-reactive protein*/CRP, prokalsitonin, laktat, fungsi ginjal, analisa gas darah/AGDA, kultur darah, profil lipid) dan penilaian PELOD-2. Keluaran berupa derajat keparahan penyakit pada subjek.

3.5 Perkiraan Besar sampel

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus uji hipotesis untuk proporsi satu populasi. Besar sampel dalam penelitian ini menggunakan derajat kemaknaan (*confident interval* atau CI) 95% dan power sebesar 80%. Besar sampel minimal dapat dihitung dengan menggunakan rumus:⁴⁹

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha}\sqrt{P_o(1-P_o)} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_a(1-P_a)}\}^2}{(P_a - P_o)^2}$$

Keterangan:

n : Besar sampel minimal

P_o : Proporsi perubahan profil lipid pada pasien anak dengan sepsis = 0,5

P_a : Perkiraan proporsi perubahan profil lipid pada pasien sepsis di lokasi penelitian (*clinical judgement*) = 0,75

$P_a - P_0 = 0,25$ (*clinical judgment*)

Z_α : Nilai deviat baku normal α 5% = 1,96

Z_β : Nilai deviat baku pada β 20% = 0,842

Power : $1 - \beta = 80\%$

Berdasarkan rumus tersebut didapatkan besar sampel minimal 30 orang.

3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi :

1. Pasien anak berusia 1 bulan sampai kurang dari 18 tahun
2. Pasien yang terdiagnosa sepsis yang di rawat diUnit Perawatan Intensif AnakRSUP Haji Adam Malik-Medan.
3. Pasien tidak sedang mendapat lipid parenteral

Kriteria Eksklusi :

Pasien anak yang menderita diabetes melitus, sindrom nefrotik, gizi lebih atau gizi buruk, sedang mendapatkanterapi statin dan insulin.

3.7 Persetujuan Setelah Penjelasan (*Informed consent*)

Semua sampel penelitian akan diminta persetujuan dari orang tua atau perwakilan orang tua setelah dilakukan penjelasan terlebih dahulu mengenai kondisi penyakit dan pemeriksaan yang akan dilakukan. FormulirPersetujuan Setelah Penjelasan (PSP) dan naskah penjelasan kepada orang tua terlampir dalam usulan penelitian ini.

3.8 Etika Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

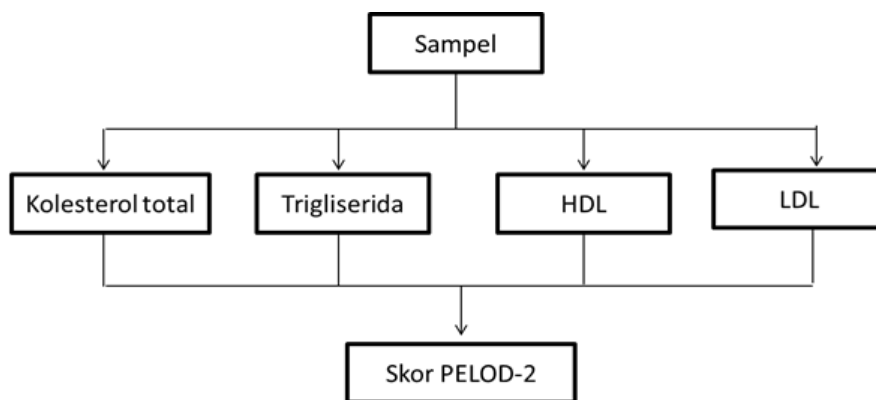
3.9 Cara Kerja

1. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimintai persetujuan dari orang tua untuk mengikuti penelitian setelah mendapatkan penjelasan dan menandatangani lembar PSP.
2. Data dasar pasien diperoleh dari wawancara dengan orang tua pasien mengenai data pribadi, data orangtua, riwayat penyakit terdahulu dan riwayat pengobatan yang pernah dijalani. Kemudian dilakukan pengukuran BB, TB atau PB, status gizi pasien.
3. Pada awal rawatan (24 jam), semua subjek penelitiandilakukan pemeriksaan klinis seperti kesadaran, suhu, reaksi pupil, kardiovaskuler (frekuensi jantung, tekanan darah, kualitas nadi, perfusi perifer, rerata tekanan arterial), respirasi (frekuensi nafas, *work of breathing*, sianosis). Dilakukan pemeriksaan laboratorium meliputi: darah rutin, CRP, prokalsitonin, laktat, fungsi ginjal, AGDA, kultur darahdan profil lipid. Petugas laboratorium yang sudah terlatih dan berpengalaman mengambil darah yang diambil adalah darah vena secara aseptik dengan menggunakan *syringe disposable*. Volume darah untuk pemeriksaan profil lipid diambil

minimal 2cc yang dimasukkan ke dalam tabung yang telah diberi label dan ditranspor ke laboratorium sesuai *Standard Operational Procedure* (SOP). Kemudian darah dibiarkan beku dan disentrifusedengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Supernatan (serum) diambil dan dilakukan pemeriksaan kuantitatif kadar profil lipid dengan menggunakan ARCHITECT c systems di laboratorium patologi klinik RSUP Haji Adam Malik-Medan.

4. Dilakukan penilaian terhadap skor PELOD-2.
5. Semua data penelitian dicatat dalam formulir yang telah disediakan oleh peneliti, dikumpulkan dan dianalisa. Kemudian ditentukan nilai *cut off point* kadar profil lipid (kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL) sebagai nilai batas.
6. Data dimasukkan dalam tabel, kemudian dianalisis lebih lanjut dan dilakukan penyusunan serta penggandaan laporan hasil penelitian.

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur penelitian

3.11 Identifikasi Variabel

| Variabel bebas | Skala |
|----------------------------|---------|
| Kolesterol total | Nominal |
| Trigliserida | Nominal |
| HDL | Nominal |
| LDL | Nominal |
| Variabel tergantung | Skala |
| Derajat keparahan penyakit | Nominal |

3.12 Definisi Operasional

1. Sepsis : Ditegakkan berdasarkan adanya infeksi dan tanda disfungsi atau gagal organ (ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis yaitu penurunan kesadaran, gangguan kardiovaskuler atau gangguan respirasi) dengan skor PELOD-2 ≥ 7 .²
2. Profil lipid (Kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL) : Adalah nilai kolesterol total, trigliserida, HDL, LDL yang didapat dari pengambilan sampel darah vena dan diperiksa dengan menggunakan mesin ARCHITECT c *system* dalam satuan mg/dL, yang berupa skala nominal berdasarkan nilai *cutt of point* masing-masing.

3. Skor PELOD-2 : Dinilai berdasarkan criteria pada tabel 2.1 dengan interpretasi tingkat keparahan:
- Derajat ringan-sedang : skor PELOD-2 \leq 9
- Derajat berat : skor PELOD-2 $>$ 9
4. Gizi lebih : Apabila dari hasil perhitungan Indeks Massa Tubuh (IMT) berada pada persentil 85th sampai 95th atau \geq persentil 95th.⁵⁰
5. Gizi buruk : Apabila dari hasil perhitungan BB aktual/BB ideal menurut Waterlow $<$ 70% atau berdasarkan kurva WHO 2006 BB/TB berada pada Z score \leq -3 atau Lingkar Lengan Atas (LILA) $<$ 110 mm.^{50,51}

3.13 Pengolahan dan Analisis Data

Data yang terkumpul diolah, dianalisis dan disajikan dengan menggunakan sistem SPSS versi 20.0. Nilai *cut-off point* untuk kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL didapat dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Kemudian dilakukan analisis bivariat untuk menilai hubungan profil lipid dengan derajat keparahan penyakit berdasarkan skor PELOD-2 dengan menggunakan uji *chi-square* jika syarat uji terpenuhi, atau *fisher exact test*. Nilai $p < 0.05$ dianggap bermakna secara statistik.

BAB 4. HASIL PENELITIAN

Selama penelitian di unit perawatan intensif anak di RSUP Haji Adam Malik Medan mulai bulan Juli sampai Oktober 2017 ada 30 orang pasien anak dengan sepsis yang berusia 1 bulan sampai kurang dari 18 tahun.

Tabel 4.1 Karakteristik demografik subjek penelitian

| Variabel | Hasil |
|--|------------|
| Jenis kelamin | |
| Laki-laki (n) | 19 |
| Perempuan (n) | 11 |
| Usia, tahun, rerata (SB) | 3,8 (4,60) |
| Status gizi | |
| Baik (n) | 22 |
| Kurang (n) | 8 |
| PELOD-2 | |
| PELOD-2 ≤ 9 derajat ringan-sedang (n) | 18 |
| PELOD-2 > 9 derajat berat (n) | 12 |
| Kultur darah | |
| Positif (n) | 5 |
| Negatif (n) | 25 |

Tabel 4.1 menggambarkan karakteristik sampel penelitian. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Status gizi baik sebanyak 22 orang dan gizi kurang 8 orang. Dari 30 sampel penelitian, didapatkan nilai skor PELOD-2 ≤ 9 sebanyak 18 orang dan PELOD-2 > 9 sebanyak 12 orang dan 5 orang anak yang sepsis dengan hasil kultur darah

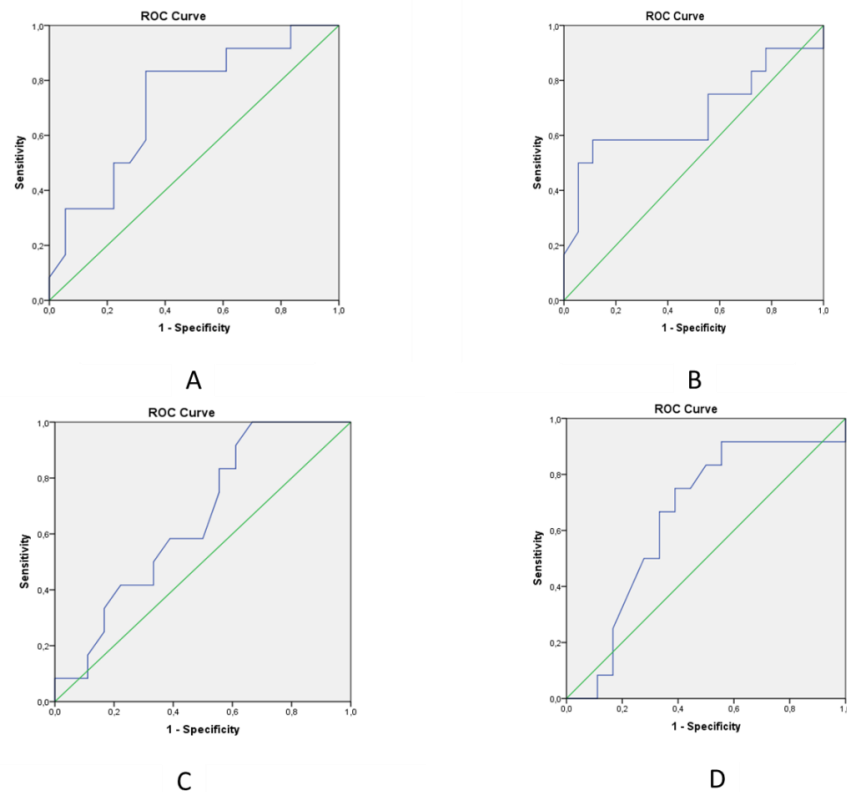
positif didapatkan *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Ralstonia mannitolilytica* dan *Proteus hauseri*. Dari 5 orang yang kultur darah positif (16,7%), semua sudah mendapat terapi antibiotik sebelum penelitian dan dari 25 orang yang kultur negatif didapatkan 15 orang sudah mendapat antibiotik sebelumnya.

Tabel 4.2 Hasil laboratorium subjek penelitian

| Variabel | Hasil rerata (SB) |
|-------------------------|-------------------|
| Hemoglobin, g/dL | 9,5 (2,21) |
| Leukosit, / μ L | 18 148 (10 589) |
| Trombosit, / μ L | 225 300 (162 649) |
| Prokalsitonin, ng/mL | 50,8 (39,56) |
| Kolesterol total, mg/dL | 97,0 (37,30) |
| Trigliserida, mg/dL | 157,9 (73,33) |
| HDL, mg/dL | 26,9 (26,35) |
| LDL, mg/dL | 44,7 (30,56) |

Tabel 4.2 menunjukkan rerata hasil laboratorium subjek penelitian. Didapatkan sebagian besar subjek penelitian dengan kadar hemoglobin rendah, leukosit yang meningkat, trombosit dalam batas normal dan prokalsitonin yang meningkat. Sedangkan rerata kadar profil lipid diperoleh kolesterol total 97,0 mg/dL, trigliserida 157,9 mg/dL, HDL 26,9 mg/dL dan LDL 44,7 mg/dL.

Dari kurva ROC didapatkan nilai *cut-off point* kadar kolesterol total dan trigliserida 93,5 mg/dL dan 181,5 mg/dL, dengan *Area Under Curve* (AUC) sebesar 72.2% ($p=0,042$) dan 67.4% ($p=0,112$). Sedangkan nilai *cut-off point* untuk kadar HDL dan LDL adalah 18,5 mg/dL dan 33,5 mg/dL dengan nilai AUC sebesar 65% ($p=0,169$) dan 65% ($p=0,162$). Berdasarkan kurva ROC didapatkan sensitivitas dan spesifisitas kolesterol (83,3% dan 66,7%), trigliserida (58,3% dan 88,9%), LDL (58,3% dan 61,1%), HDL (75% dan 61,1%).



Keterangan: (A): Kurva ROC kolesterol, (B): trigliserida, (C): LDL dan (D): HDL terhadap PELOD-2

Gambar 4.1 Kurva ROC profil lipid terhadap PELOD-2

Tabel 4.3 Hubungan profil lipid dengan skor PELOD-2

| Profil Lipid (mg/dL) | PELOD-2 (Derajat keparahan penyakit) | | Nilai p |
|-------------------------|---|-------------------------|--------------------|
| | >9 | ≤9 | |
| | (Derajat berat) | (Derajat ringan-sedang) | |
| Kolesterol | | | |
| Rendah (≤93,5) | 10 | 6 | 0,007 ^a |
| Tinggi (>93,5) | 2 | 12 | |
| Trigliserida | | | |
| Rendah (<181,5) | 5 | 16 | 0,013 ^b |
| Tinggi (≥181,5) | 7 | 2 | |
| HDL | | | |
| Rendah (≤18,5) | 9 | 7 | 0,052 ^a |
| Tinggi (>18,5) | 3 | 11 | |
| LDL | | | |
| Rendah (≤33,5) | 6 | 7 | 0,547 ^a |
| Tinggi (>33,5) | 6 | 11 | |

^aPearson, ^bFisher exact test

Dari tabel 4.3 didapatkan 10 dari 12 orang dengan skor PELOD-2 >9 memiliki kadar kolesterol ≤93,5 mg/dL dan 12 dari 18 orang dengan skor PELOD-2 ≤9 memiliki kadar kolesterol >93,5 mg/dL dengan nilai p=0,007. Untuk kadar trigliserida, didapatkan 7 dari 12 orang dengan skor PELOD-2 >9 memiliki kadar trigliserida ≥181,5 mg/dL sedangkan 16 dari 18 orang dengan skor PELOD-2 ≤9 memiliki kadar trigliserida <181,5 mg/dL dengan nilai p=0,013. Pada penelitian juga didapatkan 9 dari 12 orang dengan skor PELOD-2 >9 memiliki kadar HDL ≤18,5 mg/dL dan 11 dari 18 orang dengan skor PELOD-2 ≤9 memiliki kadar HDL >18,5 mg/dL dengan nilai p=0,052. Sedangkan untuk LDL didapatkan 6 dari 12 orang dengan skor PELOD-2 >9 memiliki kadar LDL ≤33,5 mg/dL dan 11 dari 18 orang dengan skor PELOD-2

≤ 9 memiliki kadar LDL $>33,5$ mg/dL dengan nilai $p=0,547$.

BAB 5. PEMBAHASAN

Infeksi dan inflamasi menyebabkan perubahan kadar lipid plasma dan lipoprotein akibat pelepasan sitokin. Perubahan ini dipengaruhi oleh penyakit yang mendasari dan penyebab infeksi. Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan pada pasien dengan infeksi terjadi penurunan kadar kolesterol total, HDL dan LDL serta peningkatan kadar trigliserida.⁵² Namun penelitian yang menilai hubungan profil lipid pada anak dengan derajat keparahan penyakit berdasarkan skor PELOD-2 belum pernah dipublikasi.

Dari 30 sampel pada penelitian ini, didapatkan hasil kultur darah positif 16,7% yang terdiri dari kuman gram negatif (*Klebsiella pneumonia*, *Ralstonia mannitolilytica* dan *Proteus hauseri*) dan kuman gram positif (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*). Penelitian lain di ICU dewasa, didapatkan kultur darah positif sebanyak 28,7% dari 70 sampel dengan kuman terbanyak adalah *Klebsiella pneumonia* (10%) dan *Staphylococcus aureus* (8,8%).⁵² Demikian juga penelitian pada pasien sepsis di Iran didapatkan kultur darah positif sebanyak 38,4% dari 26 pasien sepsis, dengan kuman terbanyak adalah gram negatif (*Klebsiella pneumonia* dan *E.coli*).³⁷ Pada penelitian kami didapatkan jumlah kultur darah yang positif lebih sedikit dibandingkan penelitian lain, hal ini mungkin disebabkan perbedaan jumlah sampel dan rerata 2/3 pasien penelitian sudah mendapatkan terapi antibiotik sebelumnya.

Pada penelitian ini, pemeriksaan laboratorium dilakukan sesuai tahap pra-analitik meliputi pengambilan, pengiriman dan penerimaan spesimen. Pengambilan spesimen untuk kultur berasal dari darah dengan jumlah yang cukup dan dengan tindakan aseptis. Sebaiknya pemeriksaan kultur darah dilakukan sebelum pemberian antibiotik. Namun demikian, pada penelitian ini pemeriksaan kultur darah tidak dapat dilakukan sebelum pemberian antibiotik karena 2/3 sampel sudah mendapat antibiotik sebelumnya. Sehingga pengambilan sampel untuk kultur darah dilakukan sebelum jadwal pemberian antibiotik berikutnya.

Pasien dengan sepsis dan SIRS terdapat peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL, LDL dan VLDL dalam 24 jam pertama. Perubahan ini terjadi selama 72 jam dan akan kembali normal setelah lebih dari 7 hari.⁵³ Pasien dengan sepsis berat, kolesterol total dan HDL akan kembali mencapai kadar pemulihan 50% pada hari ketiga.⁵² Pada penelitian ini, fluktuasi kadar profil lipid tidak dapat dinilai karena pemeriksaan profil lipid hanya dilakukan satu kali pada saat pasien masuk (24 jam pertama).

Dari penelitian kami, pada sepsis berat lebih banyak didapatkan sampel dengan kadar kolesterol yang rendah, sebaliknya pada sepsis ringan-sedang lebih banyak sampel dengan kadar kolesterol tinggi. Hasil uji statistik menyatakan perbedaan tersebut bermakna. Dengan demikian pasien dengan kadar kolesterol rendah umumnya berada pada kelompok yang mengalami

sepsis berat. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan adanya hubungan antara rendahnya kadar kolesterol dan sepsis.⁵² Penelitian di Jepang pada pasien dewasa dengan kultur darah positif, didapatkan mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan kadar kolesterol lebih rendah (*cut-off point* 143 mg/dL) dengan nilai $P=0,04$.⁵⁵ Demikian juga penelitian yang dilakukan pada pasien infeksi di Jerman, didapatkan angka mortalitas lebih tinggi (82%) pada kadar kolesterol ≤ 50 mg/dL dibandingkan kadar kolesterol ≥ 100 mg/dL (angka mortalitas hanya 21%). Mekanisme yang menjelaskan turunnya kadar kolesterol masih belum jelas.⁴⁵ Namun demikian, beratnya hipokolesterolemia pada sepsis berhubungan langsung dengan respon fase akut. Infeksi akut dan kronik akibat bakteri, virus dan parasit dapat menyebabkan hipokolesterolemia akibat pengaruh sitokin proinflamasi pada metabolisme lipoprotein.⁹ Hipokolesterolemia berat kadang-kadang dihubungkan dengan hipertrigliseridemia yang terjadi khususnya pada pasien sepsis dengan dekompensasi metabolik dan keadaan preterminal.⁴⁸

Berbagai penelitian mengenai trigliserida pada sepsis telah dilakukan, dimana kadar trigliserida dapat tinggi atau rendah pada sepsis.⁵² Pada penelitian kami didapatkan lebih banyak sampel dengan kadar trigliserida tinggi pada sepsis berat, sedangkan pada sepsis ringan-sedang didapatkan lebih banyak sampel dengan kadar trigliserida rendah. Hal ini menggambarkan bahwa pada kondisi sepsis berat kadar trigliserida lebih

tinggi, dan dari hasil uji statistik didapatkan hubungan tersebut bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian lain pada pasien sepsis dewasa, dimana kadar trigliserida ≥ 150 mg/dL didapatkan pada pasien sepsis (16,7%), syok sepsis (30,8%) dan sepsis berat (48,5%). Kadar trigliserida ≥ 150 mg/dL memiliki mortalitas yang lebih tinggi (45,8%) dibandingkan pasien dengan kadar trigliserida < 150 mg/dL (mortalitasnya 17,4%), hal ini bermakna secara statistik ($P=0,001$).⁵² Meningkatnya kadar trigliserida merupakan perubahan metabolik awal pada infeksi akibat pengaruh sitokin pada respon fase akut.⁵⁶ Tingginya kadar endotoksin terutama pada sepsis berat akan menekan aktivitas LPL sehingga mengakibatkan kadar trigliserida meningkat.⁵⁷ Berbeda dengan penelitian di Iran, dimana didapatkan kadar trigliserida lebih rendah pada pasien dengan infeksi bakteri akut dibandingkan kontrol, namun hal ini tidak bermakna secara statistik.²¹ Penelitian tersebut tidak menilai hubungan trigliserida dengan derajat keparahan sepsis. Demikian juga dengan penelitian pasien sepsis di Korea pada hari 0,1,3 dan 7 didapatkan kadar trigliserida lebih tinggi pada pasien yang hidup dibandingkan yang meninggal dan perbedaan ini bermakna pada hari 0 dan 1.¹¹ Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan disebabkan perbedaan penilaian derajat sepsis yang digunakan, dimana pada penelitian kami menggunakan skor PELOD-2 sedangkan pada penelitian di Korea menggunakan mortalitas untuk menilai keparahan sepsis.

Demikian juga dengan HDL, dari penelitian kami didapatkan kadar HDL lebih banyak yang rendah pada sepsis berat sedangkan pada sepsis ringan-sedang lebih banyak sampel dengan kadar HDL yang tinggi. Namun hubungan kadar HDL dan derajat keparahan sepsis tidak bermakna secara statistik. Hal ini sama dengan penelitian pada pasien anak sepsis di RSCM, dimana semakin rendah kadar HDL (dengan *cut-off point* 20 mg/dL) maka skor PELOD semakin tinggi, walaupun hal ini tidak bermakna secara statistik ($r=-0,304$, $p=0,080$).¹² Penelitian pada pasien sepsis berat dewasa di Manipal juga menyatakan adanya hubungan korelasi negatif antara HDL saat masuk dengan APACHE II, dimana skor APACHE II meningkat bersamaan dengan menurunnya kadar HDL.⁴⁶ Demikian juga penelitian di Taiwan (2005), dinyatakan rendahnya kadar HDL pada sepsis berat (hari pertama rawatan) berhubungan bermakna dengan meningkatnya mortalitas dan *outcome* klinis.⁴¹ Kadar HDL yang rendah berkorelasi negatif dengan keparahan sepsis, hal ini berhubungan dengan respon inflamasi yang berlebihan.⁵⁷ Pada pasien sepsis berat, HDL menurun secara cepat akibat peningkatan kadar sPLA₂ dan SAA menggantikan Apo-A1.^{58,59} Mekanisme penting lain yang menyebabkan menurunnya HDL berkaitan dengan substansi bakteri khususnya LPS dan endotoksin lain. Kolesterol dan lipoprotein memperlancar pelepasan LPS melalui detoksifikasi, pembentukan kompleks dan netralisasi efek toksin.⁸

Penelitian pada pasien anak sepsis *meningococcal* dan syok sepsis didapatkan kadar kolesterol total, HDL dan LDL saat masuk berkorelasi terbalik dengan keparahan penyakit dan kadar kortisol.¹⁰ Pada penelitian ini, kami didapatkan pada sepsis berat, sampel dengan kadar LDL tinggi dan rendah adalah sama sedangkan pada sepsis ringan-sedang didapatkan kadar LDL yang tinggi lebih banyak, namun hal ini tidak bermakna secara statistik. Penelitian lain yang dilakukan pada pasien sepsis dewasa di Iran (2011) didapatkan kadar LDL, HDL dan kolesterol lebih rendah pada pasien sepsis dibandingkan nonsepsis pada hari 0 dan 10. Namun perbedaan ini tidak bermakna antara pasien yang hidup dan yang meninggal.⁸ Berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan pada pasien sepsis dewasa di Kerala (2013), menyatakan LDL (<100 mg/dL) dan mortalitas berhubungan bermakna secara statistik ($P=0,02$).⁵² Demikian juga penelitian di Swedan yang membandingkan antara kelompok pasien dengan SIRS, sepsis, syok septik dan sepsis berat dengan kontrol, didapatkan kadar LDL, HDL dan kolesterol paling rendah pada pasien sepsis berat diikuti syok sepsis, sepsis dan SIRS dibandingkan dengan kontrol dan hal ini bermakna secara statistik.⁶⁰ Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena perbedaan sampel penelitian dan penilaian derajat sepsis yang digunakan dalam penelitian.

Di beberapa negara seperti Denmark, *United Kingdom*, Eropa, Kanada, Brazil dan Amerika Serikat telah menyatakan menggunakan

pemeriksaan profil lipid dalam keadaan tidak puasa. Berdasarkan penelitian terhadap kadar profil lipid pada sampel darah puasa dan tidak puasa didapatkan, rerata perubahan kadar trigliserida +26 mg/dL (0,3 mmol/L), kolesterol total -8 mg/dL (0,2 mmol/L), HDL -8 mg/dL (0,2 mmol/L) dan LDL -8 mg/dL (0,2 mmol/L). Namun demikian perubahan ini tidak bermakna secara klinis.⁵⁵ Pada penelitian ini, pemeriksaan profil lipid dilakukan saat pasien pertama kali masuk rawatan (24 jam pertama) dan tidak dipuasakan terlebih dahulu karena penelitian bertujuan menilai profil lipid dan derajat keparahan sepsis pada awal rawatan sehingga diharapkan kondisi pasien belum banyak dipengaruhi oleh intervensi terhadap penyakitnya.

Kelebihan penelitian ini adalah nilai *cut-off* didapatkan berdasarkan kurva ROC dan penelitian ini menilai hubungan masing-masing komponen profil lipid dengan derajat keparahan penyakit. Kelemahan penelitian ini adalah pengambilan sampel tidak dilakukan secara berkala, sehingga dengan pengambilan sampel serial diharapkan didapatkan fluktuasi gambaran profil lipid pada pasien sepsis.

BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 KESIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara kolesterol total dan trigliserida dengan derajat keparahan penyakit berdasarkan skor PELOD-2. Sedangkan hubungan HDL dan LDL dengan derajat keparahan penyakit berdasarkan skor PELOD-2 tidak bermakna secara statistik.

6.2 SARAN

Perlu dilakukannya pemeriksaan profil lipid untuk setiap kasus sepsis pada pasien yang dirawat inap.

RINGKASAN

Sepsis merupakan masalah kesehatan yang menjadi penyebab kematian terbanyak pada bayi dan anak di rumah sakit. Sepsis dan syok septik menyebabkan terjadinya perubahan neuroendokrin dan metabolik termasuk lipid plasma serta lipoprotein. Tetapi hubungan profil lipid dan derajat keparahan penyakit pada anak dengan sepsis masih belum jelas.

Suatu penelitian potong lintang dilakukan di Unit Perawatan Intensif Anak, RSUP Haji Adam Malik bulan Juli-Oktober 2017 untuk mengetahui hubungan profil lipid dan derajat keparahan penyakit berdasarkan skor PELOD-2 pada anak dengan sepsis. Sampel adalah anak usia satu bulan sampai <18 tahun yang didiagnosa sepsis. Pasien yang menderita diabetes melitus, sindrom nefrotik, gizi lebih, gizi buruk, mendapatkan terapi statin dan insulin dieksklusikan. Didapatkan 30 orang anak yang memenuhi kriteria. Pemeriksaan laboratorium dan penilaian skor PELOD-2 dilakukan pada awal rawatan (24 jam pertama). Nilai *cut-off* masing-masing profil lipid berdasarkan kurva ROC dan dilakukan uji *chi-square* untuk menilai apakah terdapat hubungan antara masing-masing profil lipid terhadap derajat keparahan penyakit ($P < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik). Nilai *cut-off* kolesterol total 93,5 mg/dL, trigliserida 181,5 mg/dL, HDL 18,5 mg/dL dan LDL 33,5 mg/dL. Didapatkan hubungan profil lipid dan derajat keparahan penyakit (PELOD-2) dengan nilai P: kolesterol total 0,007, trigliserida 0,013,

HDL 0,052 dan LDL 0,547.

Kami menyimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kolesterol total dan trigliserida dengan derajat keparahan penyakit berdasarkan skor PELOD-2 pada anak dengan sepsis. Sedangkan HDL dan LDL tidak bermakna secara statistik.

SUMMARY

Sepsis is the most common cause of mortality in neonates and children in the hospital. Sepsis and septic shock may lead to neuro-endocrine and metabolic alterations including plasma lipid and lipoprotein. But association between lipid profile and severity of disease in pediatric sepsis is still unclear.

A cross-sectional study was conducted in pediatric intensive care unit, Haji Adam Malik hospital from July to October 2017 to investigate the association between lipid profile and severity of disease based on PELOD-2 score in pediatric sepsis. The samples were included children from one month to <18 year old who diagnosed with sepsis. Patients who suffered from diabetes mellitus, nephrotic syndrome, overweight, severe malnutrition, received statin and parenteral lipid were excluded. There were 30 children included this study. Laboratory investigation and PELOD-2 score were evaluated on admission (first 24 hours). Cut-off points for each lipid profile based on ROC curves and association between lipid profile and severity of disease were analyzed using chi-square test (P value <0,05 was considered statistically significant). Cut-off point for total cholesterol was 93,5 mg/dL, triglyceride 181,5 mg/dL, HDL 18,5 mg/dL and LDL 33,5 mg/dL. The association between lipid profile and severity of disease (PELOD-2 score) had P values as follows: total cholesterol 0,007, triglyceride 0,013, HDL 0,052 and LDL 0,547.

We concluded that the association between total cholesterol and triglyceride with severity of disease in pediatric sepsis were statistically significant, except for HDL and LDL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl J Med.* 2003;139-48.
2. Latief A, Chairulfatah A, Alam A, Pudjiadi AH, Malise RF, Hadinegoro SRS. Diagnosis dan tata laksana sepsis pada anak. *Ikatan Dokter Anak Indonesia.* 2016. h.1-34.
3. Das UN. Role of lipids in sepsis. *Crit Care & Shock.* 2004; 7:87-92.
4. Widodo AD, Tumbelaka AR. Penggunaan steroid dalam tata laksana sepsis analisis kasus berbasis bukti. *Sari Pediatri.* 2010; 11(6):387-94
5. Mulia S, Iriani Y, Anwar Z, Theodorus. Profil lipid pada fase akut demam berdarah dengue. *Jurnal kedokteran dan kesehatan.* 2014; 1(1):13-9.
6. Wu A, Hinds CJ, Thiemermann C. High-Density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions and therapeutic application. *SHOCK.* 2004; 21(3):210–21.
7. Joosten KFM, Kleijn EDDE, Westerterp M, Hoog MDE, Eijck FCV, Hop WCJ. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *JCEM.* 2006;1-8
8. Barati M, Nazari MZ, taheer MT, Farhadi N. Comparison of lipid profile in septic and non-septic patients. *Iran J Clin Infect Dis.* 2011; 6(4): 144-6.
9. RR E. Hypolipidemia: A word of caution. *Libyan J Med, AOP:* 071221.p. 84-90.
10. Vermont CL, Den Brinker M, Kakeci N, De Kleijn ED, De Rijke YB, Joosten KFM et al. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med.* 2005; 33(7):1610-15.
11. Lee SH, Park MS, Park BH, Jung WJ, Lee IS, Kim SY et al. Prognostic implications of serum lipid metabolism over time during sepsis. *BioMed Research International.* 2015;1-8.
12. Yulianti E, Pudjiadi AH, Said M, Suyoko EMD, Satari HI, Gayatri P. Hubungan antara kadar high density lipoprotein dengan derajat sepsis berdasarkan skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*. *Sari Pediatri.* 2013; 15(2). h.116-21.
13. Al-Khafaji AH, Pinsky MR. Multiple organ dysfunction syndrome in sepsis. *Medscape.* 2016. Available from: <http://www.emedicine.medscape.com>.
14. Simmons ML, Durham SH, Carter CW. Pharmacological management of pediatric patients with sepsis. *AACN Advanced Critical Care.* 2012; 23(4):437-48
15. Morin EE, Guo L, Schwendeman, Li XA. HDL in sepsis-risk factor and therapeutic approach. *Mini Review.* 2015; 6:1-9.
16. Barcia AM, Harris HW. Triglyceride-rich lipoprotein as agents of innate immunity. *Clinical infectious disease.* 2005; 41:498-503.
17. Gogia P, Koreti S, Patel GS. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) and PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction). *Sch. J.*

- App. Med. Sci. 2015; 3(4A):1645-8.
18. Tatic M, Gvozdenovic L, Miskovic S, Vajnovic M. The importance of pediatric scoring systems of multiorgan failure in intensive care unit. *Global Journal of Medical Research (F)*. 2014; XIV (II):1-9.
 19. Gulla KM, Sachdev A. Illness severity and organ dysfunction scoring in pediatric intensive care unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2016; 20(1):27-35.
 20. Botham KM, Mayes PA. Lipid transport and storage. In: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Well PA. *Harper's illustrated biochemistry 30th edition*. Mc Graw Hill Education. 2015. p.253-61.
 21. Nasaji M, Ghorbani R. Plasma lipid level in patients with acute bacterial infections. *Turk J Med Sci*. 2012; 42(3): 465-9
 22. Daniels SR, Benuck I, Christakis DA, Dennison BA, Gidding SS, Gilman MW et al. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. National Heart Lung and Blood Institute. NIH Publication. 2012. p.94-133
 23. Marenah CB. Lipid metabolism, hyperlipidemia and hypolipidemias. In Marshall WJ, Bangert SK. *Clinical biochemistry metabolic and clinical aspects second edition*. Elsevier. 2008. p.749-57.
 24. Vyroubal P, Chiarla C, Giovannini I, Hyspler R, Ticha A, Hrniciarikova D et al. Hypocholesterolemia in clinically serious conditions-Review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2008; 152(2):181–9.
 25. Oztas Y. Hypocholesterolemia: A Neglected laboratory finding. *Acta Medica*. 2016; 5:19-22.
 26. Yamano S, Shimizu K, Ogura H, Hirose T, Hamasaki T, Shimazu T et al. Low total cholesterol and high total bilirubin are associated with prognosis in patients with prolonged sepsis. *Journal of Critical Care* 31. 2016: 36–40.
 27. Togelang L, Fatimawati, Manampiring AE. Gambaran kadar *high density lipoprotein* pada remaja obes di Kabupaten Minahasa. *eBM*. 2013; 1(1): 445-50.
 28. Liscum L. Cholesterol biosynthesis. In Vance DE, Vance JE. *Biochemistry of lipids, lipoprotein and membrane 4th edition*. Elsevier. 2002. p. 409-11.
 29. Ahmadian M, Duncan RE, Jaworski K, Nagy ES, Sul HS. Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. *NIH-PA*, April 2007: 2(2):229-37.
 30. Neal WA, John CC. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics edition 20*. Elsevier. 2016. p.693-695
 31. Green P, Theilla M, Singer P. Lipid metabolism in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016; (19):111–5.
 32. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metabolism* 15. 2012: 635-45.
 33. Ceresta E, Pierro A, Chowdhury M, Peters MJ, Piastra M, Eaton S.

- Intravenous lipid in infants and children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Pediatric research*. 2007;61 (2):228-32.
34. Harris HW, Gosnell JE, Kumwenda ZL. The lipemia of sepsis: triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity. *Journal of Endotoxin Research*. 2001; 6(6):421-30.
 35. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld BJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *BJA Advance*. 2014: 1-10.
 36. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, Tønnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014; 75:413-21.
 37. Mausavi SAJ, Adell SH, Zahedi L. Determination of association between the decrease in cholesterol concentration and sepsis in patients admitted in the ICU. *Tanaffos*. 2003; 2(7):11-16.
 38. Feingold KR, Grunfeld C. The effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins. *Clinical endocrinology*. 2015. P.1-23
 39. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline. 2012; 97(9): 2969-89.
 40. Vavrova L, Rychlikova J, Mrackova M, Novakova O, Zak A, Novak F. Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clin Exp Med*. 2014:1-13.
 41. Bonville DA, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Hydo LJ, Eachempati SR et al. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surgical infections*. 2004; 5(1): 39-49.
 42. Manka P, Olliges V, Bechmann LP, Sclattjan M, Jochum C, Treckmann JW et al. Low levels of blood lipids are associated with etiology and lethal outcome in acute liver failure. *Plos one*. 2014; 9(7):1-6.
 43. Kreeftenberg HG, Roos AN, Bindels AJGH, Scharnhorst V. Case Report Cholesterol in the ICU: a cheap and reliable marker for illness severity? *NETH J CRIT CARE*. 2015; 20(2):17-20.
 44. Catapano AL, Pirillo A, Bonacina F, Norata GD. HDL in innate and adaptive immunity. *Cardiovascular Research*. 2014; 103:372-83.
 45. Biller K, Fae P, Germann R, Drexel H, Walli AK, Fraunberger P. Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection. *Shock*. 2014; 42(2):129-32
 46. Monigari N, Vidyasagar S, Elagandula J. Study of serum HDL levels in severe sepsis patients in medical intensive care unit. *International journal of scientific and research publication*. 2015;5(7):1-13
 47. Chien J-Y, Jerng J-S, Yu C-J, Yang P-C. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1688-93.

48. Chiarla C, Giovannini I, Guiliante F, Zadak Z, Vellone M, Ardito F et al. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness. *Journal of Critical Care*. 2010; 25: 361.e7–12
49. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination inn health studies. WHO. 1991: 29-30.
50. Sjarif DR. Prinsip Asuhan Nutrisi pada Anak. Dalam: Sjarif DR, Lestari ED, Mexitalia M, Nasar SS, penyunting. *Buku Ajar Nutrisi Pediatrik dan Penyakit Metabolik Jilid I*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011. h. 37-9.
51. Susanto JC, Mexitalia M, Nasar SS. Malnutrisi Akut Berat dan Terapi Nutrisi Berbasis Komunitas. Dalam: Sjarif DR, Lestari ED, Mexitalia M, Nasar SS, penyunting. *Buku Ajar Nutrisi Pediatrik dan Penyakit Metabolik Jilid I*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011. h. 128-9.
52. Sunayana P, Renymol B, Ambili NR. Fasting lipid profile and disease severity in sepsis patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11(11): 10-12.
53. Muramoto G, Delgado AF, De Souza EC, Gilio AE, De Carvalho WB, Maranhao RC. Lipid profiles of children and adolescents with inflammatory response in a paediatric emergency department. *Annals of medicine*. 2016; 1-6.
54. Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting. *JACC*. 2017; 70(13): 1637-46.
55. Kitazawa T, Yanagimoto S, Tatsuno K, Fukushima A, Okugawa S et al. Serum cholesterol levels at the onset of bloodstream infection have prognostic value. *Advances in Infectious Diseases*. 2012; 2: 100-5.
56. Khovidhunkit W, Kim M-S, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *Journal of Lipid Research*. 2004; 45: 1169-96.
57. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 25–35.
58. Van Leeuwen HJ, Heezius ECJM, Dallinga GM, Van Strijp JAG, Verhoef J et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31(5): 1359-66.
59. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in infectious disease and sepsis. In: Von Eckardstein A, Kardassis D. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer. 2015. p. 483-508.
60. Kumaraswarny SB, Linder A, Per Akesson, Dahlback B. Decreased plasma concentrations of apolipoprotein M in sepsis and systemic inflammatory response syndromes. *Critical Care*. 2012; 16: 1-7.

LAMPIRAN

1. Personil Penelitian

Ketua Penelitian

Nama : dr. Rince Restiviona

Jabatan : Peserta PPDS Ilmu Kesehatan Anak FK USU/RSHAM

Anggota Penelitian

1. Prof. dr. Chairul Yoel, SpA (K)
2. Prof. dr. H. Munar Lubis, SpA (K)
3. dr. Pertin Sianturi, Mked (Ped), Sp.A (K)
4. DR. dr. Rina Amalia C Saragih, MKed (Ped), SpA
5. DR. dr. Gema N. Yanni, MKed (Ped), SpA
6. dr. Yunnie Triswanati, MKed (Ped), SpA (K)
7. dr. Aridamuriyany Lubis, M.Ked (Ped), Sp.A (K)
8. dr. Badai Buana Nasution, M.Ked (Ped), Sp.A
9. dr. Indah Nur Lestari, Mked (Ped), Sp.A

2. Biaya Penelitian

| | |
|---------------------------------|------------------------|
| 1. Pemeriksaan laboratorium | : Rp. 20.000.000 |
| 2. Pembuatan laporan penelitian | : Rp. 5.500.000 |
| 3. Ujian penelitian | : <u>Rp. 6.000.000</u> |
| Jumlah | : Rp. 31.500.000 |

3. Jadwal Penelitian

| Kegiatan/ Waktu | Oktober 2016- April2017 | Juli- Oktober2017 | November- Desember2017 |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Persiapan | | | |
| Pelaksanaan | | | |
| Penyusunan Laporan | | | |
| Pengiriman Laporan | | | |

4. Penjelasan dan Persetujuan Kepada Calon Subjek Penelitian

Kepada Yth Bapak / Ibu

.....

Sebelumnya kami ingin memperkenalkan diri, nama saya dr.Rince Restivionabeserta tim bertugas di Divisi Gawat Darurat dan Unit Perawatan Intensif Anak Departemen Ilmu kesehatan Anak FK USU / RSUP Haji Adam Malik Medan.

Bersama ini, kami ingin menyampaikan kepada Bapak / Ibu bahwa Divisi Gawat Darurat dan Unit Perawatan Intensif Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK USU - RSHAM Medan, bermaksud mengadakan penelitian mengenai “Hubungan profil lipid dan derajat keparahan penyakit berdasarkan skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2* (PELOD-2) pada pasien anak dengan sepsis yang dirawat diUnit Perawatan Intensif Anak RSUP Haji Adam Malik Medan.”

Sepsis merupakan respon inflamasi yang tidak terkontrol yang dapat menyebabkan kematian pada bayi dan anak. Perubahan kadar lipid darahpada pasien sepsis menggambarkan beratnya derajat penyakit yang dapat diketahui dengan pemeriksaan laboratorium. Tujuannya adalah supaya tim medis dapat mengantisipasi secara dini kemungkinan perburukan keadaan penyakit.

Pemeriksaan profil lipid didapat dari hasil pemeriksaan darah. Pemeriksaan ini dilakukan pada saat awal pasien dirawat. Adapun prosedur penelitian yang akan dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Pasien yang diteliti adalah pasien anak dengan sepsis.
2. Data awal diambil melalui wawancara dengan orang tua/wali pasien dan pengisian formulir biodata yang berisi data pribadi, riwayat penyakit, dan riwayat pengobatan yang pernah dijalani.
3. Data tentang status gizi dan penyakit dasar yang menyebabkan pasien dirawat di Unit Perawatan Intensif Anak dicatat langsung oleh peneliti dari rekam medik pasien yang bersangkutan.
4. Dilakukan pemeriksaan profil lipid pada saat awal pasien masuk rawatan.
5. Peneliti akan berjanji menjaga kerahasiaan data dan tidak akan mempublikasikan data yang diperoleh dari pasien.

Partisipasi anak Bapak/Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela. Tidak terjadi perubahan mutu pelayanan dari dokter terhadap anak Bapak/Ibu bila tidak bersedia mengikuti penelitian ini. Anak Bapak/Ibu akan tetap mendapatkan pelayanan kesehatan standar rutin sesuai dengan prosedur pelayanan kesehatan.

Jika Bapak/Ibu bersedia, maka kami mengharapkan Bapak/Ibu menandatangani lembar Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP). Bila ada keluhan selama perawatan maka Bapak /Ibu dapat menghubungi saya di

nomor 081365432834. Peneliti akan berusaha membantu mengatasi keluhan Bapak/Ibu.

Demikianlah yang dapat kami sampaikan. Atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN (PSP)

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :Umur :

Jenis Kelamin : Laki-laki / Perempuan

Pekerjaan :

Alamat :

Selaku orang tua/perwakilan dari pasien yang dirawat dengan:

Nama : Umur :

Jenis Kelamin : Laki-laki / Perempuan

MR :

Alamat :

Telah menerima penjelasan dalam hal tujuan, manfaat, risiko dan pelaksanaan penelitian yang dijelaskan oleh dokter tentang penelitian mengenai "Hubungan profil lipid dan derajat keparahan penyakit berdasarkan skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2* (PELOD-2) pada pasien anak dengan sepsis yang dirawat di Rumah Sakit URSUP) Haji Adam Malik Medan". Dengan kesadaran serta kerelaan sendiri saya memberikan ijin untuk anak/..... saya menjadi peserta penelitian ini.

Demikianlah surat persetujuan ini saya perbuat tanpa paksaan siapapun.

Medan, 2017

Yang memberikan penjelasan

Yang membuat persetujuan

dr. Rince Restiviona

.....

Saksi-saksi :

Tanda tangan

1.

.....

2.

.....

DATA PRIBADI SUBJEK PENELITIAN

No Urut : _____

Tanggal Masuk : _____

Tanggal pemeriksaan : _____

Nama : MR :

Jenis Kelamin : Laki-laki / Perempuan

Tempat/Tgl lahir :

Alamat :

No telepon/HP :

Berat badan :kg Tinggi Badan:cm

Lingkar lengan atas:.....cm

Status gizi :

Orang tua

Ayah

Ibu

Nama :

Usia (tahun) :

Pekerjaan :

Pendidikan :

Riwayat Penyakit

Terdahulu:.....
.....
.....
.....

Riwayat Pemakaian Obat:

.....
.....
.....

PEMERIKSAAN FISIK

- Sistem Susunan Saraf Pusat :
- Sistem Kardiovaskuler :
- Sistem Respirasi :
- Sistem Metabolik :
- Sistem Infeksi :
- Sistem Urogenital :
- Sistem Hematologi :

DIAGNOSIS

.....
.....
.....

LABORATORIUM

1. Darah lengkap
2. CRP
3. Prokalsitonin
4. Laktat
5. Fungsi Ginjal
6. AGDA
7. Profil lipid

PEMANTAUAN

| No | Variabel | Nilai |
|-----------|------------------|--------------|
| 1. | PELOD Score | |
| 2. | Profil lipid | |
| | Kolesterol total | |
| | Trigliserida | |
| | HDL | |
| | LDL | |
| 3. | Kultur darah | |
| 4. | CRP | |
| 5. | Prokalsitonin | |

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama lengkap : dr. Rince Restiviona
NIM : 127041101
Tempat/tanggal lahir : Pekanbaru/ 10 Desember 1982
Jenis kelamin : Perempuan
Agama : Islam
Alamat : Jl. Bawal No. 12 Kecamatan Marpoyan Damai-Pekanbaru
Email : restivionarince@gmail.com

Pendidikan:

1. Sekolah Dasar : SDN. 002 Sukajadi-Pekanbaru
2. Sekolah Menengah Pertama : SLTPN. 2 Senapelan-Pekanbaru
3. Sekolah Menengah Atas : SMUN. 5 Pekanbaru
4. Dokter Umum : Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Riwayat Pekerjaan:

1. Sebagai dokter umum di RS. Mesra Pandau-Pekanbaru
2. Sebagai dokter umum di RSIA Eria Bunda-Pekanbaru
3. Sebagai dokter umum di Puskesmas Rawat Inap Simpang Tiga-Pekanbaru



HEALTH RESEARCH ETHICAL COMMITTEE

Medical Faculty of Universitas Sumatera Utara / H. Adam Malik General Hospital

Jl. Dr. Mansyur No 5 Medan, 20155 - Indonesia

Tel: +62-61-8211045; 8210555 Fax: +62-61-8216264 E-mail:
komisietikfkusu@yahoo.com

PERSETUJUAN KOMISI ETIK TENTANG PELAKSANAAN PENELITIAN KESEHATAN NO: 42 / TGL/KEPK FK USU-RSUP HAM/2017

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian usulan penelitian berdasarkan kaidah Neuremberg Code dan Deklarasi Helsinki, dengan ini memutuskan protokol penelitian yang berjudul :

“Hubungan Profil Lipid Dan Derajat Keparahan Penyakit Berdasarkan Skor Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) Pada Anak Dengan Sepsis”

Yang menggunakan manusia ~~dan hewan~~ sebagai subjek penelitian dengan ketua Pelaksana/Peneliti Utama: **Rince Restiviona**

Dari Institusi : **Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK USU**

Dapat disetujui pelaksanaannya dengan syarat :

Tidak bertentangan dengan nilai-nilai kemanusiaan dan kode etik penelitian biomedik,

Melaporkan jika ada amandemen protokol penelitian

Melaporkan penyimpangan/pelanggaran terhadap protokol penelitian

Melaporkan secara periodik perkembangan penelitian dan laporan akhir

Melaporkan Kejadian yang tidak diinginkan

Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol dengan masa berlaku maksimum selama 1 (satu) tahun.

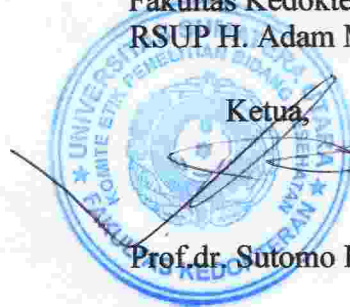
Medan, 20 Juni 2017

Komisi Etik Penelitian Kesehatan

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/

RSUP H. Adam Malik Medan

Ketua,



Prof. dr. Sutomo Kasiman, SpPD., SpJP(K)