

KADAR PROTEIN C-REAKTIF PASIEN SEPSIS DAN NON SEPSIS DI RUANG RAWAT INTENSIF RSUD ULIN BANJARMASIN

Nurmalita Insani Haq¹, Oky Susianto², Rahmiati³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

² Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³ Departemen Mikrobiologi-Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: nurmalitainsani@gmail.com

Abstract: *Sepsis is a high mortality disease with a in intensive care unit. CRP is expected to be a marker of sepsis. CRP is an acute phase biomarker which the increase is induced by proinflammatory cytokines. The purpose of this study was to determine sepsis and nonsepsis patients in the ICU based on qSOFA scores, CRP levels and patient outcomes in the period August - October 2019. This research was a descriptive observational prospect with repeated measurement of CRP levels. The sampling technique used was consecutive sampling. The study population was all patients in the intensive care unit of Ulin General Hospital Banjarmasin in the period August - October 2019. The diagnosis of sepsis was made using the qSOFA score. CRP levels were measured on ICU admission and 3 days after respectively. The results of this study included of 25 patients, consisted of 14 sepsis patients and 11 nonsepsis patients. The CRP level average of sepsis patients was at H0 (35.07 ± 31.53); H1 (15.85 ± 15.54); H2 (19.28 ± 18.25) and H3 (12.54 ± 14.8).*

Keywords: CRP, mortality, sepsis.

Abstrak: Sepsis merupakan penyakit dengan angka kematian yang tinggi di ruang rawat intensif. CRP diperkirakan dapat menjadi salah satu penanda diagnosis sepsis. CRP merupakan biomarker fase akut yang peningkatannya diinduksi oleh sitokin proinflamasi. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui gambaran pasien sepsis dan nonsepsis di ICU berdasarkan skor qSOFA, kadar CRP dan luaran pasien pada periode Agustus – Oktober 2019. Jenis penelitian ini adalah observasional deskriptif yang bersifat prospektif, dengan pengukuran berulang terhadap kadar CRP. Teknik sampling yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Populasi penelitian adalah seluruh pasien di ruang rawat intensif RSUD Ulin Banjarmasin pada periode Agustus – Oktober 2019. Penegakkan diagnosis sepsis dilakukan menggunakan skor qSOFA. Pengukuran kadar CRP dilakukan saat pasien masuk ICU dan 3 hari setelahnya secara berturut-turut. Hasil penelitian ini terdiri dari 25 pasien, dengan 14 pasien sepsis dan 11 pasien non sepsis. Rata-rata kadar CRP pasien sepsis pada H0 (35.07 ± 31.53); H1 (15.85 ± 15.54); H2 (19.28 ± 18.25) dan H3 (12.54 ± 14.8).

Kata-kata kunci: CRP, mortalitas, sepsis.

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan sindroma penyakit yang disebabkan karena infeksi dan merupakan penyakit yang mempunyai dampak terhadap morbiditas maupun mortalitas yang tinggi.^{1,2} Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa angka kejadian sepsis meningkat setiap tahunnya.¹ Di Uni Eropa didapatkan 90 kasus sepsis setiap 100.000 populasi dan di Amerika Serikat didapatkan 3 kasus sepsis per 1000 populasi per tahun. Sebanyak 0,25 – 0,38 per 1000 populasi membutuhkan perawatan intensif.³ Sepsis merupakan penyakit dengan *outcome* terburuk berupa kegagalan organ dan mortalitas.⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Tambajong dkk di ruang rawat intensif (*Intensive Care Unit/ICU*) RSUP Prof. DR. R. D. Kandou tahun 2015, menunjukkan angka kematian sepsis terjadi sekitar 65,7%, dengan penderita yang didominasi berusia lanjut.⁵ Di rumah sakit Ulin sendiri insidensi pasien dengan sepsis belum diketahui secara pasti, namun pada 2018 insidensi pasien meninggal di ICU sebesar 34% dari total keseluruhan jumlah pasien ICU RSUD Ulin Banjarmasin dalam kurun waktu 2018 yaitu 822 pasien. RSUD Ulin Banjarmasin sendiri merupakan rumah sakit rujukan di daerah Kalimantan Selatan, sehingga penelitian terkait sepsis pada pasien ICU RSUD Ulin diharapkan dapat memberikan sedikit gambaran mengenai pasien sepsis di Kalimantan Selatan.

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2018, sepsis yang terjadi di daerah berkembang lebih sulit untuk didiagnosis, hal ini dikarenakan adanya penyakit infeksi yang sifatnya musiman seperti malaria dan dengue yang angka kejadiannya cukup tinggi di daerah berkembang beriklim tropis.⁶ Ketersediaan biomarker/sistem evaluasi menjadi hal yang sangat penting untuk membantu menegaskan diagnosis dini sepsis dengan cepat dan berguna sebagai prediktor

mortalitas.³ *C-Reactive Protein* (CRP) adalah salah satu contoh markernya.⁷

CRP merupakan reaktan fase akut yang ditemukan dalam darah, diproduksi oleh hepatosit dalam pengaturan infeksi.^{8,9} Konsentrasi serum CRP pada populasi normal memiliki kadar dibawah 10 mg/l pada 99% sampel normal.⁷ Sebagai protein fase akut, CRP secara langsung berhubungan dengan respon inflamasi dan telah digunakan untuk memonitor perjalanan infeksi.¹⁰ Kadar CRP meningkat bergantung pada derajat infeksi yang sedang terjadi. Peningkatan kadar CRP pada pasien infeksi dapat mengindikasikan risiko terjadinya sepsis. Normalnya konsentrasi CRP mulai meningkat dalam 4-6 jam setelah terpaparnya tubuh oleh antigen proinflamasi, dua kali lipat meningkat setiap 8 jam dan mencapai puncaknya pada 36-50 jam. Kadar ini dapat meningkat lebih dari 500 mg/l pada stimulus yang bersifat intens.⁷ Kadar CRP meningkat signifikan selama awal sepsis.³ Selain sebagai penanda dini infeksi, CRP juga dapat digunakan untuk evaluasi respons terapi antibiotik pada pasien sepsis.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Lobo *et al* tahun 2003 menyatakan CRP berkaitan dengan resiko kegagalan organ multipel dan kematian pada pasien di ruang rawat intensif. Risiko ini meningkat seiring dengan semakin besarnya kadar CRP pasien saat masuk ICU. Kadar yang tinggi pada pengukuran hari pertama mengindikasikan adanya korelasi kegagalan multi organ yang terjadi setelahnya.¹¹ Penelitian oleh Lobo terkait kegagalan organ multipel ini sejalan dengan pembaharuan definisi sepsis oleh *The Third International Consensus Definition For Sepsis And Septic Shock* (Sepsis-3) pada 2016, dimana penegakan diagnosa sepsis dinyatakan dengan adanya bukti kegagalan fungsi organ.¹ Penelitian oleh Lobo juga memiliki kesimpulan yang sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Theodorakopoulou *et al* mengenai *outcome* syok septik. Hasil penelitiannya

menyatakan bahwa kadar CRP pada pasien yang meninggal cenderung lebih tinggi dibanding yang bertahan hidup.¹⁰ Saat terjadi disfungsi multi-organ, angka mortalitas meningkat menjadi 50-80%.¹²

Sepsis-3 menganjurkan penggunaan skor qSOFA untuk mendeteksi kemungkinan sepsis, sebagaimana namanya skoring ini merupakan skoring untuk mendeteksi kemungkinan kegagalan organ secara cepat dengan menggunakan 3 parameter. Skor ini umumnya digunakan sebagai parameter di luar ruang ICU untuk memudahkan penilaian sekaligus menekan rendahnya angka kesadaran pasien masyarakat terhadap sepsis. Penggunaan beberapa skoring sepsis sendiri sebelumnya sering disandingkan dengan penggunaan biomarker lainnya seperti CRP dan procalcitonin, untuk membantu penegakan diagnosis yang lebih dini.¹³

Pemeriksaan kadar serum CRP merupakan pemeriksaan penunjang rutin yang dilakukan setiap 2-3 hari sekali pada pasien yang dirawat di ICU RSUD Ulin. Karena pemeriksaan CRP hanya memerlukan waktu singkat dan mudah, beberapa penelitian kerap menyandingkan CRP beserta skoring lain sebagai parameter yang digunakan pada penelitian mengenai sepsis. Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat disimpulkan CRP merupakan biomarker yang baik untuk digunakan guna memantau perkembangan pasien infeksi dan sepsis.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasionl deskriptif yang bersifat prospektif dengan pengukuran berulang terhadap kadar CRP. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang dirawat di ICU RSUD

Ulin Banjarmasin pada periode Agustus – Oktober 2019. Sampel penelitian ini adalah pasien yang dirawat di ICU RSUD Ulin Banjarmasin periode Agustus – Oktober 2019. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi ini dilaksanakan pada Agustus – Oktober 2019 di ruang perawatan intensif RSUD Ulin Banjarmasin. Total jumlah subjek penelitian sebanyak 25 pasien. Karakteristik subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini seperti yang terlihat pada tabel 1.

Klasifikasi usia pasien penelitian ini dibagi berdasarkan pengelompokkan yang dilakukan Departemen Kesehatan (DEPKES) tahun 2009, yaitu remaja akhir (18-25 tahun), dewasa awal (26-35 tahun), dewasa akhir (36-45 tahun), lansia awal (46-55 tahun) dan lansia akhir (56-60 tahun). Berdasarkan data tersebut, mayoritas pasien berusia 46-55 tahun yaitu sebanyak 40%, dengan rerata usia pasien secara keseluruhan adalah 43.38 tahun. Penelitian ini memiliki hasil rerata usia yang lebih rendah bila dibandingkan penelitian yang dilakukan Maskoen dkk di RS Hasan Sadikin, Bandung yaitu 55.71 tahun.¹⁴

Sebagian besar pasien penelitian ini didominasi oleh laki-laki yaitu sebesar 60% dan pasien perempuan 40%, dengan mayoritas indikasi masuk ICU pasien paska operasi kraniotomi. Hasil ini sejalan dengan penelitian lain dimana sebagian besar pasien yang dirawat di ICU adalah pasien dengan jenis kelamin laki-laki.^{14,15,16,17} Penelitian oleh Pribadi menunjukkan 54,4% pasien kraniotomi berjenis kelamin laki-laki.¹⁵

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian yang Memenuhi Kriteria Inklusi di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Agustus – Oktober 2019

Kategori	Sepsis		Nonsepsis	
	N	%	N	%
Usia :				
18 – 25 tahun	3	21.4	1	9
26 – 35 tahun	1	7.2	2	18
36 – 45 tahun	2	14.3	2	18
46 – 55 tahun	5	35.7	5	46
56 – 60 tahun	3	21.4	1	9
Jenis Kelamin:				
Laki-laki	10	71.4	5	46
Perempuan	4	0.36	6	54
Indikasi masuk ICU				
<i>Post operation craniotomy</i>	7	50	5	46
<i>Post operation laparotomi</i>	2	15	2	18
<i>Post operation CTT hemathothorax</i>	0	0	1	9
<i>Spinal cord injury</i>	0	0	1	9
<i>Post sectio caesaria</i>	0	0	1	9
<i>Post operation VP shunt</i>	1	7	0	0
<i>Post operation debridement</i>	1	7	0	0
<i>Post operation amputasi</i>	1	7	0	0
<i>SOB e.c CAP+HF+MDS+Cholestasis</i>	1	7	0	0
<i>Intracranial haemorrhage</i>	1	7	0	0
<i>Pancreatitis biopsy</i>	0	0	1	9
CRP:				
H0	35.07692±24.720		18.85±21.751	
H1	15.85714±15.541		29.45±18.869	
H2	19.28571±18.256		16.36±18.800	
H3	12.54545±14.808		25.20±30.698	
Luaran:	14	100	11	100
Bertahan hidup	7	50	10	90.9
Meninggal	7	50	1	9.1

Keterangan:

CTT: *Chest tube thoracotomy*; VP: *Ventriculoperitoneal*; SOB: *Shortness of breath*; CAP: *Community Acquired Pneumonia*; HF: *Heart Failure*; MDS: *Myelodysplastic Syndrome*

Indikasi pasien masuk ICU pada penelitian ini didominasi oleh pasien paska operasi kraniotomi (48%). Sebanyak 66.67% penyebabnya merupakan pendarahan intrakranial (ICH). Penyebab utama dari pendarahan intrakranial ini tidak ditulis secara jelas di rekam medik. Namun berdasarkan tinjauan terhadap usia, pasien dengan pendarahan intrakranial ini tergolong lansia awal menurut DEPKES 2009. Berdasarkan data yang diambil saat penelitian, nampak sebagian besar pasien memiliki tekanan darah yang cukup tinggi pada saat masuk ICU. Keadaan ini tidak hanya berlaku pada pasien berusia >36

tahun saja, pada pasien yang ≤35 tahun juga mengalami hipertensi. Secara keseluruhan pasien yang mengalami hipertensi berjumlah 15 pasien. 6 dari 15 pasien mengalami hipertensi stadium 1, 9 pasien dengan hipertensi stadium 2 dan 10 pasien lainnya tidak mengalami hipertensi pada pengukuran tekanan darah saat pertama masuk ICU namun salah satu diantaranya mendapat terapi pengobatan *cardic support*. Berdasarkan tinjauan terhadap tekanan darah pasien saat masuk ICU, rata-rata pasien paska operasi kraniotomi memiliki hemodinamik yang kurang stabil. Ini dapat menjadi salah satu

alasan mengapa pasien dengan indikasi kraniotomi perlu dirawat di ICU.

Selain kraniotomi, pasien laparotomi menempati posisi kedua terbanyak yang dirawat di ICU (17%). Pasien paska operasi laparotomi memiliki kondisi hemodinamik yang lebih stabil, namun yang cukup khas adalah kadar leukosit cenderung lebih tinggi. Hal ini mungkin disebabkan pada operasi laparotomi, organ yang terkait adalah pencernaan, khususnya usus. Dimana pada usus, jumlah bakteri cenderung lebih banyak dibanding organ pencernaan lainnya.

Berdasarkan data pada tabel 1 distribusi pasien kelompok skor qSOFA ≥ 2 memiliki jumlah yang sedikit lebih banyak yaitu dengan selisih 22%. Pengukuran qSOFA dilakukan pada saat pasien masuk ICU, meliputi pengukuran GCS, laju napas dan tekanan darah sistolik. Setelah pengukuran skor qSOFA, pasien dibagi menjadi dua kelompok. Distribusi jumlah pasien pada kedua kelompok memiliki jumlah yang hampir sama. Dikarenakan sebagian besar pasien merupakan pasien pasca bedah mayor, alat intubasi telah terpasang sejak pasien berada di ruang operasi, sehingga terdapat keterbatasan pada penilaian frekuensi napas. Pada pasien paska operasi, beberapa diantaranya masuk ICU dalam keadaan masih dibawah pengaruh obat. Baik obat-obatan yang mempengaruhi hemodinamik, maupun obat-obatan yang mempengaruhi kesadaran pasien. Terlebih pada pasien paska operasi kraniotomi, beberapa intervensi saat operasi mungkin mempengaruhi fungsi otak dalam pengaturan tanda vital. Hal ini menyebabkan penilaian skor qSOFA cukup membingungkan. Dalam penelitian ini, terdapat 7 pasien yang menggunakan ventilator dan 1 pasien yang menggunakan vasopresor. Untuk mengatasi beberapa keterbatasan tersebut, penilaian skor qSOFA merujuk pada penelitian serupa oleh Maskoen dkk, dimana pada kondisi pasien yang terpasang alat intubasi, dengan

frekuensi napas yang dibantu oleh alat penunjang memiliki poin 1 dalam penilaian qSOFA, hal ini berlaku juga pada pasien yang menggunakan vasopresor seperti adrenalin dan noradrenalin. Pasien-pasien yang diberikan vasopresor diberi poin 1 pada penilaian tekanan darah sistolik.¹⁴ Hal ini tentu mempengaruhi penilaian skor qSOFA, sehingga kebanyakan pasien memiliki skor yang ≥ 2 . Akan tetapi penilaian khusus ini memberikan pengaruh yang lebih baik bila dikaitkan pada mortalitas dibanding dengan melakukan penilaian qSOFA secara murni tanpa mempertimbangkan kondisi pasien di lapangan.

Pada pengukuran kadar CRP, secara keseluruhan pasien memiliki kadar CRP pada saat masuk ICU diatas kadar normal 10 mg/dl. Rerata kadar CRP pada H0 pada penelitian adalah 29.40 ± 24.461 . Kadar ini menurun hingga hari kedua dan rata-rata mengalami peningkatan pada hari ketiga dengan kadar rerata 18.57 ± 23.992 . Kadar CRP hari pertama merupakan kadar tertinggi pada sebagian besar pasien penelitian ini. Hal ini mungkin disebabkan karena mayoritas merupakan pasien paska operasi, serta mengingat CRP merupakan biomarker fase akut maka kadarnya akan meningkat dengan cepat pada pasien paska trauma operasi. Hal serupa dinyatakan pada penelitian yang dilakukan oleh Lobo *et al*, bahwa konsentrasi CRP sangat mungkin meningkat sejak pertama pasien masuk ICU.¹¹ Wadhyas *et al* menyatakan dalam penelitiannya bahwa pada pasien multipel trauma, tingginya kadar CRP akibat prosedur operasi, berhubungan dengan risiko disfungsi organ.¹⁸ Pasien dengan kadar CRP yang tinggi memiliki skor SOFA yang lebih tinggi, infeksi, laju mortalitas dan lama waktu perawatan di ICU dibanding pasien yang memiliki kadar CRP normal.¹¹ Data hasil penelitian berupa gambaran kadar CRP, skor qSOFA dan luaran didapatkan dari rekam medis pasien yang dirawat di ICU seperti yang terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Data Hasil Pengukuran Skor qSOFA, Rerata Kadar CRP dan Luaran pada Pasien Nonsepsis yang Dirawat di ICU RSUD Ulin Banjarmasin Periode Agustus-Oktober 2019

Skor qSOFA	Luaran	N	%	Pengukuran rerata kadar CRP			
				H0	H1	H2	H3
<2	Bertahan hidup	10	90.9	14	27.6	15.6	22.67
	Meninggal	1	9.1	48	48	24	48

Jumlah pasien dengan skor qSOFA <2 adalah sebanyak 11 pasien (tabel 5.2) dan pasien dengan skor qSOFA ≥ 2 berjumlah 14 pasien (tabel 3). Rerata kadar CRP H0 pasien qSOFA <2 vs qSOFA ≥ 2 memiliki kadar yang cukup berbeda jauh (18.86 ± 21.752 vs 35.07 ± 31.53). Pada H1 rerata kedua kelompok berkebalikan dengan hari sebelumnya. pasien dengan qSOFA <2 mengalami peningkatan rerata, sementara pasien dengan qSOFA ≥ 2 rerata kadar CRP tampak menurun (29.45 ± 18.86 vs 15.85 ± 15.54). Hal serupa terjadi pada H2 didapatkan penurunan pada pasien

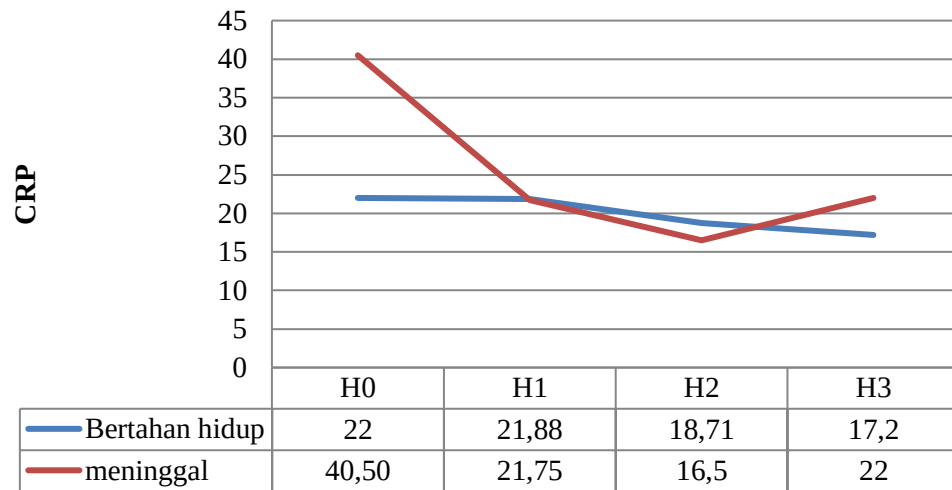
qSOFA <2 dan peningkatan pada pasien qSOFA ≥ 2 (16.36 ± 18.8 vs 19.28 ± 18.25). Pada H3 rerata kadar CRP berbanding terbalik lagi pada kedua kelompok, pasien dengan qSOFA <2 memiliki kadar CRP yang meningkat, sementara pasien dengan qSOFA ≥ 2 mengalami penurunan (25.2 ± 30.69 vs 12.54 ± 14.8). Secara garis besar, kadar rerata CRP kedua kelompok pasien bersifat fluktuatif. Pada pasien kelompok skor qSOFA <2, kadar tertinggi didapatkan pada H1. Sementara pada kelompok pasien dengan skor qSOFA ≥ 2 , kadar tertinggi didapatkan pada H0.

Tabel 3 Data Hasil Pengukuran Skor qSOFA, Rerata Kadar CRP dan Luaran pada Pasien Sepsis yang Dirawat di ICU RSUD Ulin Banjarmasin Periode Agustus-Oktober 2019

Skor qSOFA	Luaran	N	%	Pengukuran rerata kadar CRP			
				H0	H1	H2	H3
≥ 2	Bertahan hidup	7	50	30	13.71	23.14	9
	Meninggal	7	50	39.42	18	15.42	16.8

Tinjauan dari sudut CRP dan mortalitas menunjukkan hasil yang berbeda dibanding tinjauan CRP dengan skor qSOFA, dimana hasil penelitian menunjukkan kadar CRP yang lebih stabil. Gambaran mengenai kedua kelompok pasien dengan luaran bertahan hidup dan pasien dengan luaran meninggal ditunjukkan pada gambar 5.1. Pada grafik tersebut, nampak bahwa pasien dengan luaran bertahan hidup memiliki rerata

kadar CRP yang lebih rendah pada H0, rerata kadar CRP pada kelompok ini terus menurun hingga H3. Penurunan terbanyak terjadi dari H2 ke H3 yaitu dengan selisih rerata kadar CRP 3.71. Walaupun penurunan tidak memiliki selisih yang sangat drastis, gambaran kadar CRP yang terus menurun hingga H3 menjelaskan kemungkinan adanya perbaikan kondisi tubuh baik dari segi inflamasi dan infeksi sejak pasien pertama masuk ICU.



Gambar 1. Grafik Rerata Harian Pengukuran CRP Berdasarkan Luaran Pasien yang Dirawat di ICU RSUD Ulin Banjarmasin Periode Agustus – Oktober 2019

Kelompok dengan luaran meninggal memiliki kadar CRP yang lebih tinggi pada H0 dan H3. Pada grafik ditunjukkan adanya penurunan yang drastis pada H1 dan H2. Perbandingan kadar CRP dan mortalitas bukan hal baru di bidang medis. Penelitian terkait CRP dan mortalitas telah beberapa kali dilakukan, penelitian oleh Lobo *et al* menunjukkan pasien yang meninggal memiliki kadar CRP yang lebih tinggi dibanding pasien yang bertahan hidup (10.0 ± 11.0 mg/dl vs 6.0 ± 8.5 mg/dl, $p < 0.05$). Namun, pada H2 didapatkan kadar CRP yang lebih tinggi pada pasien yang meninggal (15.8 ± 9.2 mg/dl vs 10.1 ± 8.2 mg/dl, $p < 0.05$).¹¹ Persentase pasien dengan qSOFA < 2 yang meninggal sebesar 12.5%. Pada pasien dengan qSOFA ≥ 2 persentase pasien yang meninggal adalah sebesar 87.5%. Pasien dengan luaran meninggal, baik pada kelompok qSOFA < 2 maupun kelompok qSOFA ≥ 2 memiliki kadar CRP yang tinggi pada H0.

Pada keadaan sepsis, terjadi infeksi yang disertai dengan adanya disfungsi organ.¹ Penelitian oleh Seymour *et al* menyebutkan diagnosis sepsis di ICU lebih sulit mengingat kemungkinan sudah adanya riwayat disfungsi organ, terapi sebelum pasien masuk ICU dan terpasangnya alat bantu organ. Juga disebutkan bahwa qSOFA secara statistik

memiliki nilai prediktif validitas yang kurang baik di ICU, hal ini berhubungan dengan efek membingungkan pada intervensi terkait organ support (seperti ventilator, vasopresor).¹⁹ Penelitian di RS Hasan Sadikin Bandung sejalan dengan penelitian Seymour *et al* dimana skor SOFA lebih akurat dibanding qSOFA dan kriteria SIRS, namun skor qSOFA memiliki nilai yang lebih akurat dibanding kriteria SIRS untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis di ICU.¹⁴

CRP secara predominan diproduksi dan disekresi oleh hepatosit, walaupun sel lain yang memiliki alveolar makrofag juga dapat menyintesis CRP. CRP diperkirakan sebagai representasi sintesis protein yang diinduksi oleh sitokin. Karena cepatnya peningkatan konsentrasi CRP, konsentrasi CRP pasien yang kritis biasanya sudah meningkat saat pertama kali masuk ICU. Waktu paruh yang singkat yaitu sekitar 19 jam membuat CRP sebagai alat monitoring yang berguna untuk memonitor respon inflamasi, infeksi dan terapi antibiotik. CRP memiliki fungsi imunoregulator lainnya seperti peran dalam komplemen kaskade, opsonisasi bakteri untuk fagositosis dan menstimulus sel fagosit.¹¹ Walaupun secara keseluruhan CRP berperan dalam proses proinflamasi, CRP memiliki efek immunosupresif pada beberapa kompartemen jaringan, sebagai

contoh sel moosit polimorfonuklear melepaskan IL-1 β dan reseptor antagonis IL-1 sebagai respons terhadap CRP atau polisakarida. Namun, saat dikombinasikan dengan lipopolisakarida, CRP dapat menghambat pelepasan IL-1 β dan reseptor antagonis IL-1 pada makrofag paru-paru.²⁰

Pada saat terjadi sepsis, proses inflamasi didalam tubuh cenderung bersifat sistemik akibat adanya infeksi. Inflamasi ini bila terjadi secara luas dan adekuat berpotensi menimbulkan kegagalan organ multipel. Mekanisme ini memiliki kaitan mengapa pada pasien sepsis, skoring yang dominan digunakan adalah skor SOFA. Skor SOFA mengukur 6 parameter yang mewakili system organ. Sementara pada qSOFA hanya ada 3 parameter yang dinilai secara garis besar. Ketiga parameter ini dianggap cukup feasible untuk dilakukan di luar ruangan ICU untuk menandakan seorang pasien berisiko mengalami sepsis. Inflamasi dan infeksi yang terjadi pada pasien sepsis sendiri diharapkan dapat dikenali sejak dini dengan penggunaan biomarker CRP. Pada hasil penelitian terlihat pada pasien yang mengalami kenaikan suhu di hari berikutnya, kadar CRP juga meningkat. Hal ini menunjukkan CRP sebagai protein fase akut memiliki peran yang baik sebagai sebuah biomarker.

Dari hasil penelitian terlihat pada pasien dengan mortalitas, kadar CRP tinggi pada saat pasien masuk ICU dan mengalami mencapai kadar maksimal-nya di hari ke-tiga. Hal ini cukup berbeda dari gambaran CRP pada pasien dengan luaran bertahan hidup. Pada kolom mortalitas, sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki (80%). Selama sepsis jaringan kompleks sitokin, imun dan interaksi sel endotel terjadi dan mengganggu mikrosirkulasi, sehingga dapat menyebabkan disfungsi organ atau bahan kegagalan organ. Pasien berjenis kelamin perempuan cenderung lebih terlindungi pada kondisi tersebut. Sebaliknya pasien laki-laki dapat terganggu karena kurangnya respons imun yang dimediasi

sel. Hormon seks laki-laki seperti androgen menunjukkan efek supresif terhadap imunitas yang dimediasi sel. Hal kontras terjadi dimana hormone seksual pada perempuan menunjukkan adanya efek proteksi yang dapat berkontribusi menguntungkan secara alamiah bila seorang perempuan dalam kondisi sepsis.^{14,20}

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang didapat cenderung sedikit, dikarenakan sebagian besar pasien tidak memenuhi kriteria inklusi dari segi waktu perawatan di ICU. Penggunaan skor SOFA sebagai parameter penelitian di ICU belum memungkinkan untuk dilakukan, terdapat dua parameter dari skor SOFA yang mungkin dari segi biaya cukup mahal dilakukan apabila tidak ada indikasi medis yang memerlukan pemeriksaan tersebut. Beberapa poin kriteria SOFA yang dapat dilakukan di ICU menunjukkan hasil yang baik. Seluruh pasien yang meninggal memiliki skor SOFA ≥ 2 . Hasil ini lebih cocok dikaitkan pada mortalitas, dikarenakan terdapat beberapa perbedaan yang menimpang dimana pasien meninggal dengan SOFA ≥ 2 , namun nilai qSOFA < 2 . Diharapkan, pada penelitian selanjutnya mengenai pasien sepsis, pengukuran ini memungkinkan untuk dilakukan. Karena qSOFA menilai kondisi pasien secara superfisial, beberapa pasien sepsis mungkin tidak terdeteksi. Pada kasus pasien qSOFA < 2 dengan luaran meninggal, bila diukur dengan beberapa kriteria skor SOFA memiliki nilai > 2 dan kadar CRP yang tinggi. Pasien tersebut terdiagnosa dengan gagal jantung bawaan, paskamelahirkan dan operasi tubektomi. Hal ini menunjukkan pasien sepsis mungkin tidak terdeteksi dengan skor qSOFA. Secara umum keadaan pasien stabil, namun kegagalan organ yang terjadi tidak terdeteksi oleh skor qSOFA.

PENUTUP

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa: Total jumlah subjek penelitian ini adalah

sebanyak 25 pasien. Pasien sepsis dengan skor qSOFA <2 berjumlah 11 orang pasien (44%). Sedangkan pasien dengan nilai skor qSOFA ≥ 2 berjumlah 14 orang pasien (55%). Rata-rata kadar CRP pasien non sepsis dengan nonsepsis pada H0 (18.86 ± 21.752 vs 35.07 ± 31.53); H1 (29.45 ± 18.86 vs 15.85 ± 15.54); H2 (16.36 ± 18.8 vs 19.28 ± 18.25) dan H3 (25.2 ± 30.69 vs 12.54 ± 14.8). Jumlah pasien sepsis yang bertahan hidup sebanyak 17 orang dan pasien yang meninggal berjumlah 8 orang. Berdasarkan dua poin sebelumnya terlihat kadar CRP pasien pada pasien yang meninggal terdapat peningkatan kadar CRP pada hari ketiga. Kelompok pasien yang bertahan hidup memiliki kadar CRP yang menurun.

Perlu dilakukan penelitian analisis lebih lanjut mengenai penggunaan CRP sebagai prediktor mortalitas khususnya terkait sensitivitas dan spesifisitas biomarker ini, serta analisis terkait hubungan skor SOFA dan CRP. Skor SOFA diharapkan dapat menjadi alat ukur yang *feasible* pada penelitian selanjutnya khususnya di RSUD Ulin Banjarmasin

DAFTAR PUSTAKA

1. Jakarta Antimicrobial Update (JADE). Antimicrobials usage in clinical practise: strategy to combat infectious agent. Jakarta: JADE. 2017:1-7.
2. Novosad SA, Sapiano MR, Grigg C, Lake J, Robyn M, Dumyati G *et al*. Vital signs: epidemiologi of sepsis: prevalence of healthcare factors and opportunities of preventions. US: CDC. 2016; 65(33):864.
3. Dewi J. Peran procalcitonin sebagai marker infeksi. Malang: CDK. 2018;45(7):550-1.
4. Arief SK, Suyata MP, Gaus S, Ahmad MR. Procalcitonin and c-reactive protein as a predictor of organ dysfunction and outcome of sepsis and septic shock patients in intensive care unit. Glob J Health Sci. 2017;9(12):167.
5. Tambajong RN, Lalenoh DC dan Kumaat L. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Desember 2014 – November 2015. Manado. eCI. 2016;4(1):456.
6. World Health Organization. WHO sepsis technical expert meeting. Switzerland. 2018:9,16.
7. Pedro P. C-reactive protein a valuable marker of sepsis. Portugal: J Intensive Care Med. 2002:1-2.
8. Pedro P, Pinto AMT, Carneiro AH and the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group (SACiUCI). C-reactive protein an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. Portugal: Crit Care. 2011:2.
9. Lobo S, Higashima E, Jr Rezende D, Sivieiro E, Sanches L. Serum c-reactive protein levels in patients with sepsis varies according to the site of infection. 2005;9(suppl1):173.
10. Theodorakopoulou M, Skabas N, Lignos M, Kandili A, Ioannidou S, Kavadia E *et al*. C-reactive protein as a marker of septic shock and outcome in the intensive care unit. Belgium: Crit Care. 2005;9(suppl1):179.
11. Lobo SMA, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C *et al*. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Belgium: CHEST. 2003;123(6):2043-45.
12. Candy, Sapan HB, Kalesaran LTB, Kalitouw F. Besaran neutrofil dan kadar c-reactive protein sebagai faktor prognostik *multi organ failure* pada pasien multi-trauma. Manado: JBM. 2017;9(3):185.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Hari MS, Annane D, Bauer M, *et al*. The third international consensus definition for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA. 2016;6,19.

14. Maskoen TT, Philip LS, Indriasari dan Fuadi I. The accuracy of SIRS criteria, qSOFA, and SOFA for mortality suspected sepsis patient admitted to the Intensive Care Unit Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, January-December 2017. Bandung: Crit Care. 2019;22(1):41-9.
15. Pribadi HT. Angka kematian pasien kraniotomi di ICU dan HCU RSUP DR. Kariadi. M.Med. Mud. 2012;7.
16. Tanriono C, Lalenoh DC dan Laihad ML. Profil pasien pasca kraniotomi di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Juli 2016 – Juni 2017. eCl. 2017;5(2):275.
17. Gunawan VS, Arifin J, Ismail A. Jumlah pasien masuk ruang perawatan intensif berdasarkan kriteria prioritas masuk di RSUP DR Kariadi periode Juli - September 2014. M.Med. Mud. 2015;4(4):1565.
18. Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A, Zettl R, Kick M, Wiesholler J et al. Post traumatic inflammatory response, secondary operations, and lae multiple organ failure. J Trauma. 1996;40: 624-30.
19. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
20. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. Virulence. 2014;5(1):12-9. doi:10.4161/viru.26982.