

Peranan *C-Reactive Protein* (CRP) pada Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU)

The Role of C-Reactive Protein (CRP) for Sepsis Patients in the Intensive Care Unit (ICU)

Harri Kurnia Chandra¹, Arie Zainul Fatoni²

¹PPDS Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, FK Universitas Brawijaya / RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

²Konsultan *Intensive Care* Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, FK Universitas Brawijaya/ RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

SUMMARY

Sepsis is an emergency, which is the body's systemic immunological response to an infectious process that can lead to organ damage and death. Sepsis is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Sepsis management also continues to change from time to time. C-reactive protein (CRP) is a simple marker of inflammation that is easy to do, has a fairly good sensitivity to the diagnosis of sepsis. High CRP levels have been studied in relation to prognosis and mortality sepsis patients in intensive care unit (ICU).

Keywords: biomarker, C-Reactive Protein, intensive care unit, mortality, sepsis

RANGKUMAN

Sepsis adalah suatu keadaan gawat darurat yang merupakan respons imunologis sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat berujung pada kerusakan organ dan kematian. Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Tatalaksana sepsis juga terus mengalami perubahan dari waktu ke waktu. C-reactive protein (CRP) merupakan salah satu marker inflamasi sederhana yang mudah dilakukan, memiliki sensitivitas yang cukup baik terhadap diagnosis sepsis. Kadar CRP yang tinggi telah dipelajari dalam kaitannya dengan prognosis dan mortalitas pada pasien sepsis di *intensive care unit* (ICU)

Kata kunci: *biomarker, C-Reactive Protein, intensive care unit, mortalitas, sepsis*

Korespondensi:

dr.Harri Kurnia Chandra*
Departemen Anestesi dan
Terapi Intensif, Fakultas
Kedokteran Universitas
Brawijaya
Malang
chandra3th@gmail.com

PENDAHULUAN

Sepsis adalah kondisi yang mengancam jiwa yang menyerang lebih dari 1 juta pasien setahun di Amerika Serikat dan dengan jumlah yang lebih banyak di seluruh dunia serta merupakan salah satu penyebab utama kematian. Sepsis adalah keadaan gawat darurat yang merupakan respons imunologis sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat menyebabkan *end-stage-organ-dysfunction* dan kematian. Meskipun ada kemajuan yang signifikan

dalam pemahaman tentang patofisiologi sepsis yang meliputi, kemajuan alat *monitoring* hemodinamik dan tindakan resusitasi, sepsis tetap menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan sakit kritis. Maka dari itu, diagnosis sepsis harus ditegakkan secara cepat dan tepat.^{1,2}

Kondisi peradangan akut, seperti infeksi (sepsis), menyebabkan lever memproduksi CRP, yang merupakan protein yang termasuk dalam famili disebut pentraxins. CRP memiliki peran utama dalam aktivasi sistem komplemen melalui kompleks C1, maka dari itu CRP sering dikenal sebagai mekanisme pertahanan utama pada manusia. CRP adalah reaktan fase akut dan biomarker yang sensitif ketika seseorang mengalami sepsis. Ketika ada infeksi atau peradangan akut, konsentrasi CRP dalam darah dapat mengalami peningkatan yang terlihat dalam waktu 2 jam setelah onset gejala dan mencapai nilai puncaknya dalam 48 jam.^{3,4}

PEMBAHASAN

1. Sepsis

Sepsis berasal dari bahasa Yunani yang berarti pembusukan dan telah dikenal luas sebagai komplikasi atau penyulit dari luka. Sebagaimana akan dibahas di bawah ini, mendefinisikan sepsis masih sulit, dan terlepas dari berkembangnya teknologi dan pengetahuan di bidang terapi intensif dan anti mikroba, sepsis masih merupakan kondisi yang erat kaitannya dengan mortalitas. Pasien dengan sepsis kondisi berat harus mendapatkan perawatan dan manajemen yang intensif. Artikel ini akan berfokus pada diagnosis sepsis dan tatalaksananya, karena hal ini merupakan hal yang penting bagi semua dokter dalam menghadapi pasien yang sedang dalam kondisi akut.⁵

Definisi dan kriteria klinis sepsis telah mengalami banyak perubahan dan kriteria sepsis yang ketiga dan terakhir (Sepsis-3) dikenalkan pada tahun 2016. Saat ini, sepsis diartikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan karena disregulasi respons imun host terhadap infeksi. Kriteria klinis sepsis adalah pada kondisi yang dicurigai terdapat infeksi, dengan minimal terdapat 2 kriteria dari *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) (Tabel 1) atau kenaikan skor sebesar 2 poin atau lebih pada skor SOFA (Tabel 2), suatu sistem skoring yang terutama digunakan di ICU. Syok sepsis merupakan salah satu bagian dari sepsis yang memiliki efek yang lebih besar pada sirkulasi dan metabolisme seluler.

Kriteria untuk syok sepsis adalah kebutuhan akan dukungan vasopressor untuk menjaga *mean arterial pressure* >65 mmHg dan juga kadar laktat >2 mmol/L terlepas dari terapi cairan yang adekuat.^{1,5}

Seperti yang dijelaskan sebelumnya bahwa sepsis memiliki komponen disfungsi respons *host* dan infeksi. Definisi ini kemudian dijadikan panduan untuk menentukan kriteria klinis yang tepat, yang mampu mengidentifikasi pasien dengan sepsis. Dengan menggunakan dataset berskala besar (>1 juta data rekam medis pasien), peneliti menemukan bahwa kenaikan skor sebesar 2 poin pada pasien-pasien yang dicurigai memiliki infeksi dengan menggunakan skor SOFA adalah prediktor paling akurat untuk mortalitas pasien.^{1,5}

Tabel 1. Kriteria *quick*-SOFA (Lambden dkk., 2019)

Kriteria untuk <i>quick</i> -SOFA
Laju nafas ≥ 22 x/menit
<i>Glasgow Coma Scale</i> <15
Tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg

Skor SOFA mungkin pada umumnya dihitung saat pasien dirawat di ICU dan setiap 24 jam setelahnya. Skor ini menggunakan enam kriteria yang mencerminkan fungsi dari setiap sistem organ (respirasi, kardiovaskular, ginjal, neurologis, hepatis, dan hematologis) serta mengalokasikan skor senilai 0-4 sebagaimana dijelaskan pada tabel 2. Pada kondisi di mana parameter fisiologis tidak sesuai dengan nilai pada tabel, skor yang diberikan adalah nol. Pada kasus di mana parameter fisiologis sesuai dengan lebih dari satu baris, baris yang dipilih adalah yang memiliki skor lebih tinggi.^{5,6}

Patogenesis sepsis adalah hal yang kompleks dan tidak mungkin dijabarkan secara mendetail hanya dengan beberapa halaman. Salah satu kemajuan mengenai pengetahuan akan sepsis dipublikasikan di suatu seminar pada tahun 1986 yang mengemukakan bahwa sitokin pada tubuh *host*, yaitu *tumor necrosis factor* (TNF), dikenal juga sebagai *cachetin*) dapat menciptakan kondisi yang serupa dengan tanda-tanda klinis sepsis. Mengingat bahwa banyak bakteri dan produk-produk patogen lainnya dapat menginduksi produksi TNF, jelaslah

bahwa respons host terhadap infeksi memiliki peran penting dalam patogenesis sepsis, sebagaimana yang awalnya dilaporkan oleh Lewis Thomas pada tahun 1972. Sejak saat itu, berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa berbagai macam sitokin memiliki peran yang penting terhadap dampak yang ditimbulkan oleh sepsis. Lebih lagi, walaupun jalur proinflamasi awal adalah hal yang penting, jalur anti-inflamasi juga mengalami aktivasi yang berdampak pada berkurangnya respons korektif (perbaikan) tubuh di fase lanjut sepsis. Selain dari mediator protein dan peptida, terdapat juga berbagai macam mediator lain yang terlibat dalam proses sepsis meliputi prostanoide, *platelet activating factor*, dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) endogen yang dikeluarkan atau diproduksi oleh sel-sel yang mengalami cedera, seperti *adenosine triphosphate* (ATP) dan *high mobility protein groups*.^{6,7}

Patogenesis sepsis adalah hal yang kompleks dan tidak mungkin dijabarkan secara mendetail hanya dengan beberapa halaman. Salah satu kemajuan mengenai pengetahuan akan sepsis dipublikasikan di suatu seminar pada tahun 1986 yang mengemukakan bahwa sitokin pada tubuh *host*, yaitu *tumor necrosis factor* (TNF, dikenal juga sebagai cachetin) dapat menciptakan kondisi yang serupa dengan tanda-tanda klinis sepsis. Mengingat bahwa banyak bakteri dan produk-produk patogen lainnya dapat menginduksi produksi TNF, jelaslah bahwa respons *host* terhadap infeksi memiliki peran penting dalam patogenesis sepsis, sebagaimana yang awalnya dilaporkan oleh Lewis Thomas pada tahun 1972. Sejak saat itu, berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa berbagai macam sitokin memiliki peran yang penting terhadap dampak yang ditimbulkan oleh sepsis. Lebih lagi, walaupun jalur proinflamasi awal adalah hal yang penting, jalur anti-inflamasi juga mengalami aktivasi yang berdampak pada berkurangnya respons korektif (perbaikan) tubuh di fase lanjut sepsis. Selain dari mediator protein dan peptida, terdapat juga berbagai macam mediator lain yang terlibat dalam proses sepsis meliputi prostanoide, *platelet activating factor*, dan *damage-associated molecular patterns*

(DAMPs) endogen yang dikeluarkan atau diproduksi oleh sel-sel yang mengalami cedera, seperti ATP dan *high mobility protein groups*.^{6,7}

Tabel 2. Skor SOFA menurut Lambden dkk.,2019.

Sistem respirasi	
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	Skor SOFA
>400	0
<400	1
<300	2
<200 dengan bantuan nafas	3
<100 dengan bantuan nafas	4
Sistem saraf	
Glasgow coma scale	Skor SOFA
15	0
13-14	1
10-12	2
6-9	3
<6	4
Sistem Kardiovaskular	
Mean arterial pressure (MAP) atau penggunaan vasopressor	Skor SOFA
MAP >70 mmHg	0
MAP <70 mmHg	1
Dopamine ≤ 5 µg/kg/min or dobutamine (any dose)	2
Dopamin >5 µg/kg/menit atau epinephrine ≤0.1 µg/kg/menit atau norepinephrine ≤0.1 µg/kg/menit	3
Dopamin >15 µg/kg/menit atau epinephrine >0.1 µg/kg/menit atau norepinephrine >0.1 µg/kg/menit	4
Liver	
Bilirubin (mg/dl) [µmol/L]	Skor SOFA
< 1.2 (< 20)	0
1.2–1.9 [20–32]	1
2.0–5.9 [33–101]	2
6.0–11.9 [102–204]	3
> 12.0 [> 204]	4
Koagulasi	
Platelets ×10 ³ /ml	Skor SOFA
> 150	0
< 150	1
< 100	2
< 50	3
< 20	4
Ginjal	
Creatinine (mg/dl) [µmol/L]; output urin	Skor SOFA

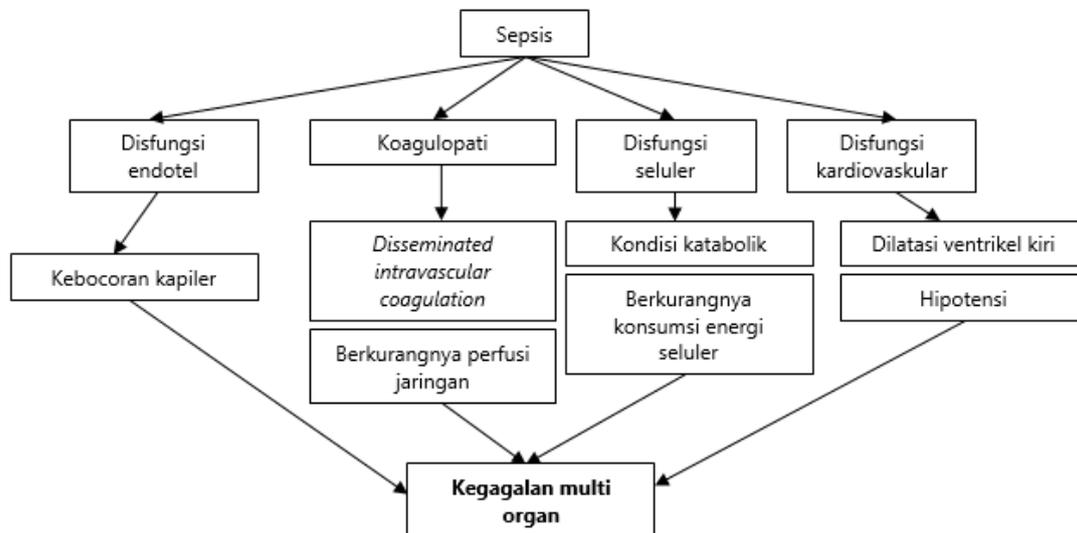
< 1.2 [< 110]	< 1.2 [< 110] 0
1.2–1.9 [110–170]	1
2.0–3.4 [171–299]	2
3.5–4.9 [300–440] atau output urin < 500 ml/day	3
> 5.0 [> 440]; output urin < 200 ml/day	4

Untuk menyederhanakan jalur patogenik sepsis yang kompleks ini, ada empat proses yang perlu digarisbawahi (Gambar 1).⁷

- Disfungsi endotel. Aktivasi endotel secara sistemik meningkatkan ekspresi dari berbagai adhesin leukosit, yang mana akan meningkatkan transmigrasi leukosit menuju jaringan. Permeabilitas endotel juga mengalami peningkatan akibat proses vasodilatasi. Di paru-paru, hal ini menyebabkan edema paru interstitial dan pada sistem pencernaan hal ini menyebabkan translokasi bakteri, yang mana berpotensi memperberat kaskade inflamasi yang sudah dimulai oleh produk-produk mikroba pertama (bakteri yang menginfeksi pertama kali).⁷
- Koagulopati. Perubahan koagulasi merupakan hal yang umum ditemukan pada sepsis. Kerusakan endotel menghilangkan fungsi protektif dari jalur protein C antikoagulan natural dan mengubah endothelium menjadi permukaan yang protrombotik. Selain itu, produk-produk bakteri dan sitokin-sitokin inflamasi mengaktivasi faktor jaringan, inisiator utama dari jalur ekstrinsik proses pembekuan darah. Kondisi protrombotik ini dapat menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah mikro, dan juga menyebabkan kondisi koagulopati konsumtif (*disseminated intravascular coagulation*). Produk-produk bakteri gram-positif juga dapat secara

langsung mengaktivasi sistem pembekuan darah.^{7,8}

- Disfungsi seluler. Salah satu teka-teki dalam bidang ini adalah bahkan pada kasus sepsis lethal yang paling berat, pemeriksaan autopsi hanya menunjukkan sedikit fakta mengenai kematian sel, terlepas dari adanya disfungsi organ yang menyeluruh. Dasar molekular dari hal ini masih belum jelas walaupun adanya penurunan penggunaan energi pada sel menandakan adanya suatu proses yang menyerupai hibernasi. Bersamaan dengan perubahan fungsi seluler ini adalah berbagai perubahan-perubahan metabolik, terutama peningkatan katabolisme, resistensi insulin, dan hiperglikemia.⁷
- Disfungsi kardiovaskular. Mayoritas penelitian telah menunjukkan bahwa pasien-pasien dengan sepsis memiliki penurunan *systemic vascular resistance* (SVR) dengan curah jantung yang normal atau menurun, hal ini dikenal dengan istilah *hyperdynamic state of sepsis*. Curah jantung dipertahankan dengan mengorbankan dilatasi ventrikel kiri, penurunan fraksi ejeksi dan *penurunan left ventricular stroke work index* sebagai akibat dari peningkatan *end diastolic volume* ventrikel kiri. Perubahan-perubahan ini dapat menyebabkan hipotensi yang merupakan ciri khas dari syok sepsis. Perubahan pada SVR kemungkinan terutama disebabkan oleh produksi nitrit oksida (vasodilator) yang berlebihan pada pembuluh darah, yang mana terkadang sulit dikoreksi dengan menggunakan vasopressor.⁷



(Marik dkk., 2017)

Gambar 1. Empat patofisiologi utama dalam sepsis dan bagaimana setiap komponen menyebabkan

Perfusi jaringan yang buruk juga kemungkinan menyebabkan peningkatan laktat yang dapat ditemukan pada kondisi syok sepsis, walaupun mekanisme-mekanisme yang lain juga masih memungkinkan.⁷ *Guideline* baru untuk penatalaksanaan sepsis mengacu pada *hour-1-bundle* pada *Surviving Sepsis Campaign Bundle* April 2018. *Hour-1 bundle* (Tabel 3) menggabungkan *3- and 6- hour care bundles* dengan paradigma untuk mempercepat terapi pada pasien, terutama pasien-pasien yang jatuh dalam kondisi hipotensi.^{7,9}

Tabel 3. *Hour-1-bundle* Sepsis (Levy dkk.,2018)

Hour-1 Surviving Sepsis Campaign Bundle of Care

- Mengukur kadar laktat
- Mengambil sampel darah untuk pemeriksaan kultur sebelum pemberian antibiotik
- Pemberian antibiotik dengan spektrum luas
- Pemberian cairan kristaloid sebanyak 30cc/kgBB secara cepat pada kasus hipotensi atau laktat \geq 4mg/dl
- Pemberian vasopressor jika pasien hipotensif selama atau setelah pemberian cairan untuk menjaga MAP \geq 65 mmHg.

"Time zero" atau "time of presentation" adalah waktu triase di departemen emergensi atau, jika pasien datang dari tempat pelayanan yang lain, dari waktu pertama pasien didapati pada pemeriksaan seluruh elemen sepsis atau dicurigai syok sepsis berdasarkan hasil pemeriksaan.

2. CRP (C-reactive protein)

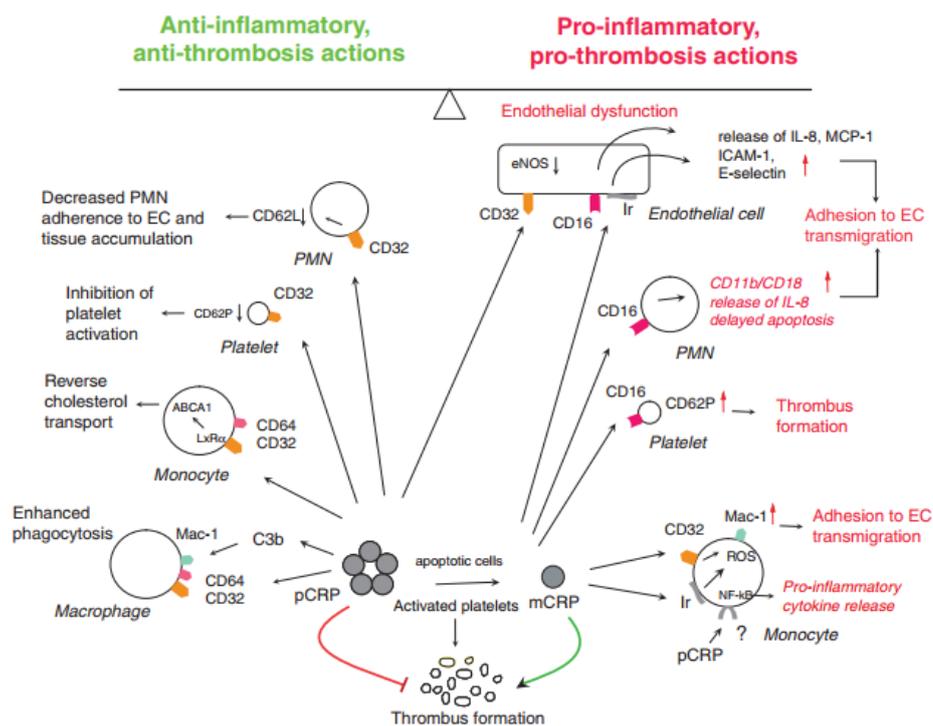
C-reactive protein adalah suatu protein inflamasi fase akut *homopentameric*, suatu plasma

protein yang pertama kali ditemukan pada tahun 1930 oleh Tillet dan Francis ketika memeriksa serum dari seorang pasien yang mengalami fase akut infeksi pneumokokus dan memberi nama CRP berdasarkan reaksi host dengan polisakarida kapsular (C) dari penumokokus. Jika terdapat kalsium, CRP berikatan dengan polisakarida seperti *Phosphocholine* (PCh) pada mikroorganisme dan memicu jalur klasik komplemen sistem imun alamiah dengan mengaktifasi C1q. CRP memiliki berbagai homolog pada vertebra dan beberapa pada invertebra dan merupakan protein dari famili pentaksin, yang meliputi beberapa molekul-molekul lain dengan struktur yang serupa seperti amyloid. Induksi transkripsional pada gen CRP terutama terjadi pada hepatosit di lever akibat peningkatan kadar sitokin-sitokin inflamasi, terutama interleukin-6 (IL-6).⁴

Penelitian-penelitian juga telah menunjukkan hubungan antara produksi TNF- α dan konsentrasi CRP. TNF- α mampu menginduksi sekresi CRP dari hepatosit, yang mana akan meningkatkan CRP mRNA. Sebaliknya, peningkatan kadar CRP pada pasien sepsis disebabkan oleh induksi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α oleh makrofag. Fakta-fakta lain juga menyatakan adanya hubungan yang erat antara TNF- α dan IL-6 pada kondisi inflamasi, di mana TNF- α dan IL-6 menginduksi transkripsi CRP.¹⁰

Pentingnya melakukan pemeriksaan CRP pada pasien-pasien dengan sepsis terletak pada fakta bahwa penurunan kadar CRP secara progresif merupakan indikator awal bahwa sepsis mulai membaik dan maka dari itu, nilai serial CRP dapat membantu dokter dalam menentukan apakah akan melakukan perubahan terapi atau tidak. Penurunan progresif pada nilai CRP dan perbaikan klinis pasien sering kali berjalan bersamaan.^{3,4} Berdasarkan artikel penelitian oleh Coelho dkk, jika nilai CRP lebih dari 0.5 kali lipat dibandingkan nilai awal pada hari ke-2 maka prognosisnya adalah buruk (sensitivitas 91%, spesifisitas 59%).¹¹ Sebaliknya, dia mengamati bahwa ketika nilai CRP menurun 0.31 atau lebih pada hari ke-2, ketika dibandingkan dengan nilai pada hari sebelumnya, setelah memulai terapi antibiotik, prognosisnya adalah baik (sensitivitas 75%, spesifisitas 85%).¹²

CRP diproduksi dalam bentuk *homopentameric*, dikenal dengan istilah CRP (nCRP) yang dapat berdisosiasi secara ireversibel pada lokasi inflamasi dan infeksi menjadi 5 monomer terpisah, dikenal dengan istilah CRP *monomeric* (mCRP). Disosiasi nCRP menjadi subunit bebasnya telah diamati pada kondisi urea yang tinggi atau suhu tinggi tanpa adanya kalsium. Jadi, secara garis besar CRP dibagi menjadi 2 bentuk yang berbeda secara strukturnya, yaitu *native/pentameric* CRP (pCRP) dan *modified / monomeric* CRP (mCRP). Isoform-isoform tersebut berikatan dengan reseptor dan membran sel yang berbeda serta memiliki sifat dan menciptakan efek yang berbeda. Disosiasi pCRP menjadi subunitnya terjadi pada kondisi inflamasi dan mCRP yang dibentuk kemudian berperan dalam melokalisasi respons inflamasi. Seperti yang ditunjukkan oleh sebuah penelitian (Gambar 2),



(Sproston dkk., 2018)

Gambar 2. Ilustrasi skematik C-reactive protein (CRP) pada proses inflamasi.

Native pentameric CRP (pCRP) dan *monomeric* CRP (mCRP) berikatan dengan sel endothelial, platelet, neutrofil, dan monosit melalui reseptor IgG FcYRI (CD64), FcYRIIa (CD32), FcYRIII (CD16) atau membran lipid. Beberapa mekanisme *signaling* teraktivasi secara bersamaan. pCRP *native* terutama mempertahankan sifat anti-inflamasi respons imun alami, sedangkan mCRP memiliki efek pro-inflamasi dan pro-trombosis yang kuat. Platelet yang teraktivasi mungkin berperan sebagai pengatur induksi disosiasi pCRP menjadi mCRP. Untuk menyederhanakan skema, aktivasi redoks mCRP tidak digambarkan. Tanda tanya "?" menandakan reseptor yang belum teridentifikasi. ABCA1, *ATP-binding cassette transporter A1*; EC, *endothelial cell*; eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*; ICAM-1, *intercellular adhesion molecules 1*; IL-8, *interlukin-8*; Ir, *lipid raft*; LXRα, *liver X receptor α*; Mac-1, CD11b/CD18; MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*; PMN, *polymorphonuclear neutrophil leukocytes*; ROS, *reactive oxygen species*.

berbagai fakta telah menandakan bahwa pCRP memiliki efek pro- dan anti-inflamasi bergantung pada kondisinya, sedangkan mCRP menunjukkan sifat pro-inflamasi yang sangat hebat pada sel-sel endotel, sel progenitor endotel, leukosit dan trombosit, sehingga melipatgandakan efek inflamasi yang ada.^{10,13}

Molekul-molekul mCRP dibedakan dari nCRP dari sifat antigenic, biologis, dan elektroforesisnya dan terbukti bahwa molekul-molekul tersebut mengekspresikan neoepitope yang berbeda. Kedua isoform CRP telah dibuktikan memiliki fungsi biologis yang berbeda dalam proses inflamasi. Sebagai contoh, nCRP telah dibuktikan menghambat adhesi platelet dengan neutrofil, sedangkan mCRP meningkatkan interaksi tersebut. Perbedaan dalam fungsi ini dapat dijelaskan dengan ikatan kedua isoform terhadap tipe reseptor Fc gamma (FcY) yang berbeda. Isoform mCRP menggunakan ikatan kompleks imun berafinitas rendah dengan reseptor IgG yang disebut dengan FcYRIIIb (CD16b) pada neutrofil dan FcYRIIIa (CD16a) pada monosit, sementara nCRP berikatan reseptor IgG berafinitas rendah FcYRIIa (CD32).¹⁰

Penelitian lain di Nepal yang dilakukan dalam suatu tim multi-disiplin ruang rawat intensif sebuah rumah sakit tersier di bagian Nepal Timur dari Juni 2001 hingga Mei 2013. Dengan menggunakan nilai *cut-off* sebesar 50mg/L, pemeriksaan kuantitatif CRP memberikan nilai sensitivitas sebesar 84,3% tetapi nilai spesifisitas yang cukup rendah yaitu 46,1% dengan *area under curve* sebesar 0,683 (*confidence interval* 0,529 – 0,836). Akurasi diagnostiknya tidak meningkat bahkan ketika dikombinasikan dengan parameter sepsis yang lainnya. Hal serupa, CRP memiliki nilai duga positif sebesar 84%, tetapi nilai duga negatif hanya sebesar 42,8%. Dari kurva ROC yang diekstraporasikan dari data, nilai cutoff terbaik adalah 61 mg/l dengan alat point-of-care (84,3% sensitivitas dengan 53,8% spesifisitas), meskipun nilai ini termasuk rendah.¹⁴

Penelitian juga telah menemukan hasil yang bahkan jauh lebih baik untuk akurasi CRP dengan nilai 98,5% sensitivitas dan 75% spesifisitas. Namun

mayoritas penelitian yang dilakukan menemukan nilai sensitivitas sebesar 70 – 75% dan spesifisitas sebesar 66-78%. Alasan dibalik perbedaan ini mungkin terletak pada jenis alat yang digunakan, penyebab infeksi, faktor-faktor lainnya yang berhubungan dengan pasien. Lebih lagi, respons individu terhadap sepsis dan perubahan CRP juga diketahui sangat dipengaruhi oleh genetik.¹⁴ Anush dkk. melaporkan dalam penelitiannya yang berlangsung selama 12 bulan, dan melibatkan 97 individu yang terbukti sepsis berdasarkan hasil kultur. Penelitian bersifat observasional ini menilai secara klinis tanda-tanda vital, skor SOFA, pemeriksaan analisis gas darah, *mean arterial pressure*, *Glasgow coma scale*, dan pemeriksaan darah rutin yang meliputi CRP, kadar WBC total, hitung jenis, kreatinin serum, bilirubin serum pada hari 0, hari ke-2, dan hari ke-5 setelah memulai antibiotik. Dalam penelitian ini, kami menilai kadar CRP pada hari ke-0, ke-2, dan ke-5 setelah pemberian antibiotik. Hasilnya menunjukkan bahwa pada pasien-pasien yang bertahan hidup, CRP menunjukkan penurunan yang signifikan jika dibandingkan dengan pasien yang sudah meninggal.³

Telah diteliti bahwa kadar CRP dapat memengaruhi prognosis pasien-pasien ICU pada beberapa penelitian yang dilakukan baik pada hewan maupun pada manusia. Perubahan pada nilai Perubahan pada CRP setelah hari ke-3 kontrol adalah prediktor mortalitas yang lebih baik dibandingkan dengan nilai CRP saat pertama kali datang. Hasil ini telah dikonfirmasi pada penelitian menggunakan hewan model anjing yang mengalami sepsis dengan akurasi sebesar 94%. Dalam penelitian tersebut, peneliti menunjukkan bahwa nilai awal CRP dan Δ CRP tidak memiliki nilai diagnostik yang lebih baik dibandingkan dengan nilai CRP pada hari ke-3 kontrol. (AUC hari ke-3 CRP: 0,72, CI: 0,63-0,80; AUC CRP awal: 0,57, CI: 0,48-0,66; AUC Δ CRP: 0,41, CI: 0,30 – 0,50).¹²

Penelitian lain (Tabel 4) yang melihat hubungan antara kadar CRP dan mortalitas pada pasien-pasien sepsis dalam waktu 24 jam setelah dipindahkan dari ruang ICU, menemukan nilai rata-

rata CRP untuk pasien yang meninggal dan yang bertahan hidup adalah 174 mg/L dan 85,6 mg/L, masing-masing Kadar CRP yang tinggi dianggap sebagai faktor risiko independen untuk mortalitas. Meskipun penelitian Pradhan dkk tidak mencatat kadar CRP pada saat pasien keluar dari ICU dan mortalitas setelah pasien dipindahkan dari ICU, tetapi setelah hari ke-3 sampai hari ke-5 terapi, median kadar CRP adalah lebih tinggi pada pasien-pasien yang tidak bertahan hidup dibandingkan dengan yang bertahan (105 mg/L versus 44 mg//L, masing-masing). Dibandingkan dengan nilai CRP pada saat pasien di rawat inap, nilai CRP yang dinilai beberapa hari setelah perawatan mungkin lebih bermanfaat untuk dokter dalam menentukan respons terai dan luaran sepsis pada pasien di ICU. Procalcitonin (PCT) juga merupakan indikator lain terhadap inflamasi akibat infeksi dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa procalcitonin merupakan indikator keparahan sepsis yang lebih baik dibandingkan dengan CRP. Namun, pemeriksaan *procalcitonin* jauh lebih mahal dibandingkan dengan CRP dan tidak digunakan pada penelitian kali ini dengan alasan finansial. Beberapa penelitian menyatakan bahwa menggunakan procalcitonin dalam manajemen sepsis dapat meningkatkan validitas dari keputusan klinis karena pemeriksaan ini memiliki waktu paruh yang lebih pendek dibandingkan dengan CRP.¹³

Penelitian oleh Devran dkk¹² dilakukan pada 1 Januari 2009 hingga 31 Maret 2010 terhadap 814 pasien dengan gagal napas yang dirawat di ICU. Dari seluruh populasi tersebut, 314 pasien memenuhi kriteria sepsis dan diikutsertakan ke dalam penelitian. Seluruh pasien dirawat di ICU minimal selama 3 hari dan dilakukan pemeriksaan serum CRP.¹²

Konsentrasi plasma procalcitonin (PCT) dan CRP, skor SOFA dan APACHE II dicatat setiap harinya dari hari ke-1 hingga hari ke-5 dan pada hari ke-8 dan hari ke-15 setelah onset gejala (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) SIRS. PCT memiliki beberapa keuntungan pada pasien yang sedang sakit berat dibandingkan dengan CRP. Yang paling bermakna pada penelitian ini adalah

nilai kisaran (*range*) reaktivitas PCT terutama di berbagai tahap MODS dan inflamasi sistemik.

Table 4. Penelitian-penelitian pendahuluan tentang CRP pada pasien sepsis

Penelitian	Tipe penelitian	Jumlah sampel	Temuan
Anush dkk. 2019 ³	Observasional prospektif selama 12 bulan	97 pasien dengan sepsis dan hasil pemeriksaan kultur yang positif	Kadar CRP menurun sebesar 23.33% pada kelompok yang bertahan hidup dan hanya 4.73% pada kelompok yang meninggal
Coelho dkk. 2007 ¹¹	Observasional prospektif selama 12 bulan	53 pasien dengan sepsis akibat CAP yang dirawat di ICU	Peningkatan CRP 0.5 kali dari nilai awal menunjukkan prognosis yang buruk (91% sensitivitas dan 59% spesifisitas). Penurunan nilai CRP sebesar 0.31 kali atau lebih menunjukkan prognosis yang baik (75% sensitivitas, 85% spesifisitas)
Pradhan dkk. 2016 ¹³	Observasional prospektif selama 12 bulan	64 pasien dimana 80% diantaranya terdiagnosis dengan sepsis	Membandingkan CRP dengan pemeriksaan baku emas didapatkan sensitivitas CRP sebesar 84.3% dan spesifisitas 53.8% dengan nilai <i>cutoff</i> 50mg/L
Cheval dkk. 2000 ¹⁵	Observasional prospektif	60 pasien yang dibagi menjadi 4 kelompok (syok sepsis, syok tanpa infeksi, SIRS dengan infeksi, pasien tanpa syok dan infeksi)	Dengan nilai <i>cutoff</i> CRP sebesar 100mg/L didapati nilai sensitivitas sebesar 93% dan spesifisitas sebesar 40%

Sebaliknya, konsentrasi PCT adalah cukup rendah ketika hanya terjadi disfungsi organ moderat atau respons inflamasi sistemik yang lemah. Di lain sisi, kadar CRP sering kali ditemukan sudah mencapai konsentrasi maksimal pada pasien-pasien dengan

skor SOFA yang rendah sehingga CRP tidak memberikan informasi lebih lanjut mengenai proses disfungsi organ dan inflamasi yang sedang berlangsung di tubuh penjamu karena nilainya sudah maksimal pada tahap penyakit yang lebih ringan. Keuntungan lain dari PCT adalah pergerakannya yang lebih cepat; PCT bereaksi lebih cepat dibandingkan CRP dalam mendeteksi kenaikan atau penurunan respons inflamasi tubuh.¹² Penelitian ini menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan kadar pada pasien-pasien yang bertahan hidup, kadar PCT dan CRP pada kelompok yang tidak bertahan hidup di hari ke-5 menunjukkan tren meningkat. Terutama, peningkatan kadar CRP adalah indikatif untuk prognosis yang buruk. Devran dkk juga menemukan bahwa ketika menentukan derajat keparahan sepsis pada pasien-pasien berusia lanjut, PCT adalah pemeriksaan yang lebih bermanfaat dibandingkan dengan CRP. Lebih lagi, penelitian-penelitian terhadap perubahan kadar PCT adalah lebih bermanfaat dibandingkan dengan pemeriksaan PCT 1x saja. Dibandingkan dengan CRP, PCT merupakan marker yang lebih disukai untuk melihat perubahan pada gejala klinis dan prognosis pasien. PCT memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai derajat keparahan pada pasien-pasien sepsis yang jatuh dalam kondisi syok sepsis, sehingga memungkinkan dokter untuk menilai derajat keparahan pasien dengan lebih baik. Maka dari itu, pemeriksaan PCT sebaiknya diperiksa setiap hari untuk pasien-pasien yang mengalami sepsis dan dirawat di ICU.¹²

Saat ini, masih belum jelas apakah PCT terutama dipengaruhi hanya oleh inflamasi akibat infeksi mikroba atau juga dipengaruhi oleh derajat keparahan disfungsi organ yang timbul akibat respons inflamasi sistemik. Penelitian-penelitian terbaru telah berfokus pada tingkat keparahan sepsis, seperti kriteria the *American College of ChestPhysicians/Society of Critical care Medicine Consensus Conference (ACCP/SCCM)* atau skor-skor lain yang berhubungan, namun belum dapat

menemukan hubungan antara konsentrasi PCT dengan disfungsi multiorgan independen dari etiologi sepsis.¹² Pada infeksi bakteri, *marker* yang lebih spesifik adalah *procalcitonin* (PCT), jika dibandingkan dengan CRP. Namun, mempertimbangkan faktor biaya, waktu paruh yang lebih panjang, dan beberapa penelitian yang juga mendukung pemeriksaan serial CRP dalam menilai perbaikan atau perburukkan sepsis, CRP dapat dijadikan pemeriksaan "wajib" dalam menilai pasien yang dirawat inap dengan sepsis dan mendapatkan terapi antibiotik. Jika terdapat perburukkan pada nilai CRP, dokter sebaiknya waspada untuk memikirkan terapi antibiotik yang diberikan apakah sudah tepat atau melakukan tindakan intervensi lainnya; sebagaicontoh, insisi dan drainase pada abses.³

KESIMPULAN

Sepsis adalah keadaan gawat darurat yang merupakan respons imunologis sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang dapat berujung pada kerusakan organ dan kematian. Meskipun ada kemajuan yang signifikan dalam pemahaman tentang patofisiologi sepsis yang meliputi, kemajuan alat *monitoring* hemodinamik dan tindakan resusitasi, sepsis tetap menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan sakit kritis. Kriteria diagnosis dan tatalaksana sepsis juga selalu berkembang mengikuti perkembangan zaman, namun tindakan untuk stratifikasi dan menentukan prognosis sepsis belum banyak dikenal oleh tenaga kesehatan. *C-reactive protein* atau CRP merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh lever sebagai respons akibat adanya inflamasi pada tubuh. Pemeriksaan CRP mudah dilakukan dan memiliki sensitivitas yang cukup baik untuk memprediksi derajat keparahan dan mortalitas akibat sepsis. Pemeriksaan ini juga lebih efisien dalam hal biaya dibandingkan dengan pemeriksaan *Procalcitonin* (PCT) sehingga dapat dilakukan bahkan di rumah sakit non rujukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. De Backer D, Dorman T. Surviving sepsis guidelines: A continuous move toward better care of patients with sepsis. *JAMA - J Am Med Assoc*. Published online 2017. doi:10.1001/jama.2017.0059
2. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019;7:205031211983504. doi:10.1177/2050312119835043
3. Anush MM, Ashok VK, Sarma RIN, Pillai SK. Role of c-reactive protein as an indicator for determining the outcome of sepsis. *Indian J Crit Care Med*. Published online 2019. doi:10.5005/jp-journals-10071-23105
4. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. In: ; 2020.
5. A ATE. Diseases Original. Published online 2018:146-149.
6. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score - Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(1):1-9. doi:10.1186/s13054-019-2663-7
7. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):943-945. doi:10.21037/jtd.2017.03.125
8. Fatoni AZ, Suwarman, Hariyanto H, Tampubolon OE, Jaya W. Low-dose heparin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and septic shock. *Crit Care Shock*. 2020;23(5):260-265.
9. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925-928. doi:10.1007/s00134-018-5085-0
10. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
11. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, dkk. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care*. 2007;11(4):1-9. doi:10.1186/cc6105
12. Devran Ö, Karakurt Z, Adigüzel N, dkk. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(6):1-6. doi:10.1186/2049-6958-7-47
13. Pradhan S, Ghimire A, Bhattarai B, dkk. The role of C-reactive protein as a diagnostic predictor of sepsis in a multidisciplinary Intensive Care Unit of a tertiary care center in Nepal. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(7):417-420. doi:10.4103/0972-5229.186226
14. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: Conformational changes affect function. *Biol Chem*. Published online 2015. doi:10.1515/hsz-2015-0149
15. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, dkk. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med Suppl*. 2000;26(2):153-158. doi:10.1007/bf02900729

Untuk menyitir artikel ini: Chandra, HK dan AZ Fatoni. Peranan *C-Reactive Protein* (CRP) pada Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU). *Journal of Anaesthesia and Pain*. 2021;2(1):1-10. doi: 10.21776/ub.jap.2021.002.01.01