

PENELITIAN

Korelasi *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Skor SOFA pada Pasien Sepsis di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Nova Maryani, Yusmein Uyun, Akhmad Yun Jufan

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Sepsis merupakan penyebab kematian paling banyak pada pasien sakit kritis. CRP sebagai salah satu penanda prognostik merupakan langkah dalam upaya penanganan pasien sepsis. Pada studi yang ada tidak ditemukan hubungan antara beratnya sepsis dan level CRP. Tetapi, terdapat penilaian hubungan antara kadar CRP dengan disfungsi organ. Studi lain mengamati pada pasien sepsis dan menemukan terdapat korelasi mortalitas dengan kadar CRP. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi CRP dengan skor SOFA pada pasien sepsis dan syok sepsis di ruang ICU dan CRP bermanfaat sebagai parameter dalam prognostik kematian pada pasien sepsis dan syok sepsis di ruang ICU.

Metode: Analisis korelasi observasional cohort prospektif. Tempat penelitian di ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Dengan jumlah sampel sebanyak 32 subyek.

Hasil: Pada penelitian ini pada hasil uji korelasi menunjukkan rata-rata CRP hari ke-0 dan hari ke-2 pengamatan dengan skor SOFA menunjukkan tidak ada korelasi yang bermakna $p = 0,693$ ($p > 0,05$). Demikian pula korelasi antara CRP dengan komponen skor SOFA (respirasi, koagulasi, renal, kardiovaskular, hati, dan neurologis) pada hari ke-0 dan hari ke-2 pengamatan nilai $p > 0,05$. Hasil analisis ROC CRP terhadap meninggal diperoleh nilai AUC 0,441 pada hari ke-0 dan 0,531 pada hari ke-2 nilai AUC $< 0,7$. Namun analisis terhadap delta CRP dengan luaran meninggal ditemukan perbedaan signifikan $p = 0,016$ ($p < 0,05$) setelah hari ke-2 pengamatan.

Kesimpulan: Tidak terdapat korelasi antara kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dengan skor SOFA pada pengamatan hari ke-0 $p = 0,536$ dan $p = 0,647$ pada hari ke-2 ($p > 0,05$) namun terdapat perbedaan signifikan $p = 0,016$ ($p < 0,05$) terhadap delta CRP dengan luaran meninggal. Sehingga pengukuran nilai delta CRP dapat digunakan sebagai parameter penanda prognostik pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito.

Kata kunci: CRP; sepsis; skor SOFA

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan penyebab kematian paling banyak pada pasien sakit kritis walaupun telah diberikan antibiotik dan terapi resusitasi terkini.¹ Sepsis merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pasien di *Intensive Care Unit* dan keterlambatan diagnosis berhubungan dengan peningkatan mortalitas.² Respon sepsis merupakan proses yang kompleks meliputi inflamasi dan antiinflamasi, humoral, dan reaksi seluler dan abnormalitas sirkulasi. Diagnosis dan evaluasi sepsis

sulit dilakukan karena variabel yang banyak dan tanda dan gejala yang tidak spesifik.¹

Diagnosis awal dan kriteria sepsis sangat penting dinilai, meningkatkan kemungkinan kapan memulai terapi spesifik yang diberikan. Penanda menempati posisi penting dalam proses penentuan kapan memulai terapi yang diberikan yang mengindikasikan adanya sepsis yang berat, atau diagnosa diferensial selain bakterial, viral, infeksi fungus, atau sepsis sistemik dari penyebab infeksi lokal yang lain.¹

Klinis dan tanda laboratorium inflamasi sistemik termasuk perubahan pada suhu badan, leukositosis, dan takikardi dahulu digunakan sebagai diagnostik sepsis. Walaupun begitu, belum ada penanda yang spesifik dan sensitif untuk sepsis dan dapat sebagai pilihan utama untuk diagnostik pada pasien sakit kritis pada umumnya karena pasien sakit kritis dapat bermanifestasi *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) tanpa adanya infeksi sehingga diagnostik sepsis secara frekuen sulit dilakukan.²

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu penanda yang digunakan untuk status inflamasi akut dan konsentrasi di plasma dilaporkan dapat digunakan sebagai tanda infeksi, penurunan kadar CRP mengindikasikan telah terjadi resolusi infeksi.³ Secara teori, sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan disregulasi respon inang terhadap infeksi. Tidak ada standar baku atau kriteria diagnostik yang ada untuk secara tepat mendiagnosa dan prognostik sepsis.³

Namun konsensus sepsis tahun 2016 menjelaskan tentang definisi dan kriteria sepsis terbaru, kriteria *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA). Kriteria *quick [Related Sepsis] Sequential Organ Failure Assesment* (qSOFA) yang dapat digunakan dalam kriteria sepsis di awal diagnostik. Komponen kriteria qSOFA (quick SOFA) yang dinilai meliputi: respirasi ≥ 22 kali per menit, perubahan status kesadaran, dan tekanan sistolik ≤ 100 mmHg.⁴

Penggunaan CRP sebagai prognostik sepsis merupakan salah satu langkah dalam klasifikasi pasien sepsis. Pada studi yang ada tidak ditemukan hubungan antara beratnya sepsis dengan kadar CRP. Tetapi, terdapat penilaian hubungan antara kadar CRP dengan disfungsi organ, dan terdapat peningkatan kadar CRP. Studi lain mengamati pada pasien sepsis dan menemukan terdapat korelasi mortalitas dengan peningkatan kadar CRP.²

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi CRP dengan skor SOFA sebagai parameter penanda prognostik pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional cohort prospektif, dengan teknik *consecutive sampling* untuk menganalisis korelasi kadar CRP pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan skor SOFA pada pasien sepsis di ruang ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Penelitian dilakukan di *Intensive Care Unit* (ICU) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta, setelah diberikan *ethical clearance* dari komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Pengambilan data dilakukan secara prospektif hingga jumlah sampel terpenuhi, dimulai setelah *ethical approval* diterbitkan.

Sampel penelitian ini adalah semua pasien sepsis dan syok sepsis yang masuk perawatan ICU di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, yang memenuhi kriteria inklusi pasien dewasa usia lebih dari 18 tahun yang masuk perawatan ICU yang sesuai dengan kriteria sepsis dan syok sepsis (skor SOFA ≥ 2). Dengan kriteria eksklusi pasien dengan luka bakar, pasien dengan penyakit rheumatoid artritis akut dan kronis, pasien paska bedah jantung, pasien dengan penyakit koroner akut, penyakit keganasan kelainan darah dan riwayat kemoterapi. Kriteria *drop out* pada penelitian ini apabila subyek/mewakili ingin berhenti dari penelitian ketika penelitian berlangsung.

Besar sampel dihitung dengan rumus penghitungan besar sampel untuk uji korelasi didapatkan sampel minimal 32 sampel. Variabel penelitian antara lain variabel terikat yaitu skor SOFA, variabel bebas yaitu CRP dan variabel lain umur, jenis kelamin, LOS, mortalitas. Instrumen penelitian terdiri dari instrumen pengukuran CRP, sampel plasma darah arteri, dan formulir alur penelitian serta isian penelitian. Analisis statistik deskriptif untuk menggambarkan karakteristik subjek yaitu umur, jenis kelamin, lama hari perawatan di ICU dan di rumah sakit dipresentasikan dengan nilai rerata \pm simpang baku. Analisis normalitas data menggunakan uji normalitas Kolmogorov Smirnov. Analisis uji korelasi Spearman/Pearson untuk menilai korelasi nilai CRP dengan skor SOFA dan untuk menilai korelasi pasien meninggal dibandingkan dengan nilai skor SOFA dan nilai CRP.

HASIL

Jumlah minimal sampel yang dibutuhkan adalah 32 sampel. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 34 pasien, namun 2 pasien dieksklusi, 1 pasien karena memiliki riwayat kemoterapi dan 1 pasien dengan kemungkinan kelainan kanker darah. Pengumpulan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* yaitu pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi secara berurutan diambil sebagai sampel penelitian sampai jumlah yang dibutuhkan tercapai. Pelaksanaan pengumpulan sampel dilakukan oleh

tim yang terdiri dari residen anestesi semester 5 dan 6 yang diharapkan telah memahami diagnosis dan penatalaksanaan sepsis dan kriteria SOFA yang sebelumnya dilakukan orientasi penelitian oleh peneliti kepada tim pengambil sampel.

Dari 32 sampel diketahui rata-rata berumur 48 tahun. Lebih dari separuh sampel (53,1%) adalah laki-laki. Rata-rata lama rawat inap di ICU $8,69 \pm 8,47$ hari dan rata-rata lama rawat inap di RS sekitar $16,47 \pm 15,95$ hari. Subgrup sepsis sebanyak 13 pasien (40,6%) dan syok sepsis sebanyak 19 pasien (59,4%).

Tabel 1 Data Demografi Subyek Penelitian

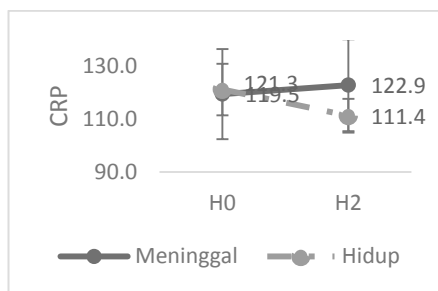
	Mean	n	%
Usia (tahun)	48,4 ± 15,8		
Jenis Kelamin			
Laki-laki		17	53,1%
Perempuan		15	46,9%
Subgrup			
Sepsis		13	40,6%
Syok Sepsis		19	59,4%
CRP H0 (mg/L)	119,1613 ± 8,56		
CRP H2 (mg/L)	117,6250 ± 9,46		
Skor SOFA H0	10,1290 ± 0,728		
Skor SOFA H2	9,0 ± 1,22		
Lama di ICU (hari)	8,69 ± 8,47		
Lama di RS (hari)	16,47 ± 15,95		
Sumber Infeksi			
Gastrointestinal		11	34,4%
Hematologi		2	6,3%
Muskuloskeletal		3	9,4%
Respirasi		14	43,8%
Traktus Urinarius		2	6,3%

Total jumlah pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal keluar dari RS sebesar 21 pasien (65,6%) dan yang hidup sebanyak 11 pasien (34,4%). Adapun pasien sepsis dan syok sepsis yang keluar ICU meninggal sebanyak 20 pasien (62,5%) dan keluar ICU hidup sebesar 12 pasien (37,5%). Ada 1 pasien

yang meninggal di bangsal oleh sebab penyakit yang mendasarinya dan dikelola oleh tim *early warning system* (EWS) rumah sakit dan meninggal di bangsal. Sebanyak 8 sampel meninggal sebelum hari ke-2 pengamatan.

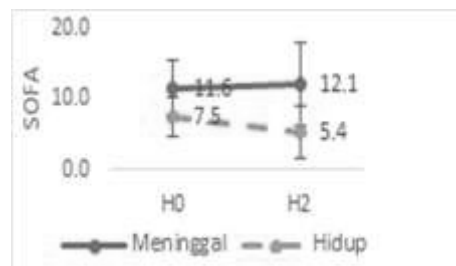
Tabel 2. Sepsis vs Syok Sepsis terhadap luaran meninggal

		Meninggal				p
		Ya		Tidak		
	n	%	n	%		
Sepsis	7	53.8%	6	46.2%	0,283	
Syok sepsis	14	73.7%	5	26.3%		



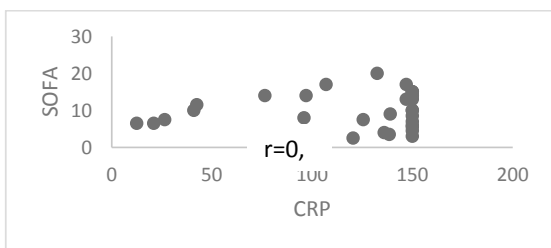
Gambar 1. Grafik CRP pada pasien meninggal dan hidup

Tidak ada perbedaan bermakna antara sepsis dan syok sepsis terhadap luaran meninggal atau hidup dengan nilai $p = 0,283$. Sehingga sepsis dan syok sepsis kemungkinan luaran meninggal secara statistik berpeluang sama.



Gambar 2. Grafik SOFA pada pasien meninggal dan hidup

Pada Gambar 1 menunjukkan pasien luaran hidup mengalami penurunan nilai CRP pada H2 dibandingkan H0 pengamatan sedangkan pada pasien meninggal mengalami peningkatan CRP. Gambar 2 menunjukkan pada pasien luaran hidup mengalami penurunan skor SOFA H2 dibandingkan H0 sedangkan pada pasien meninggal mengalami peningkatan skor SOFA.



Gambar 1. Grafik korelasi CRP dan SOFA

Untuk melihat korelasi antara CRP dengan skor SOFA dengan uji korelasi Spearman. Hasil korelasi menunjukkan rata-rata CRP dengan SOFA menunjukkan tidak ada korelasi yang bermakna $p = 0,693$ ($p > 0,05$).

Pada Tabel 3 menunjukkan hasil korelasi Spearman CRP dengan skor SOFA hari ke-0 dan hari

ke-2 menunjukkan tidak ada korelasi yang bermakna CRP dengan skor SOFA maupun komponennya ($p > 0,05$).

Korelasi koefisien bilirubin total dan indirek negatif bermakna bahwa nilai bilirubin berbanding terbalik dengan nilai CRP menunjukkan jika nilai CRP akan turun bila nilai bilirubin indirek naik, namun analisis statistik tidak bermakna secara signifikan $p = 0,516$ ($p > 0,05$).

Tabel 3. Korelasi CRP dengan SOFA

	SOFA		CRP	
	R	p	r	P
Skor SOFA	0,115	0,536	-0,084	0,697
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	0,101	0,590	-0,128	0,551
GCS	0,104	0,578	-0,007	0,973
MAP (mmHg)	0,252	0,171	-0,19	0,373
Total bilirubin (mg/dL)	-0,156	0,403	-0,004	0,985
Kreatinin (mg/dL)	0,137	0,464	0,11	0,609
Trombosit (10 ³ /μL)	-0,291	0,112	-0,303	0,151

Korelasi Spearman, Korelasi bermakna $p < 0,05$, r: koefisien korelasi

Tabel 4. Korelasi Bilirubin dengan CRP

	CRP Hari 0		CRP Hari 2	
	R	P	r	P
Bilirubin	-0,254	0,160	-0,139	0,516
Bilirubin indirect	-0,189	0,299	-0,100	0,659
Bilirubin direct	-0,118	0,519	0,138	0,541

Tabel 5. Korelasi CRP dan SOFA dengan LOS ICU dan RS

	LOS ICU		LOS RS	
	R	P	r	P
SOFA	-0,526	0,002*	-0,654	0,000*
CRP (mg/L)	-0,216	0,236	-0,081	0,660

Korelasi Spearman, *Korelasi bermakna $p < 0,05$, r : koefisien korelasi

Hasil korelasi Spearman CRP dengan LOS ICU dan LOS RS menunjukkan tidak ada korelasi yang

bermakna ($p > 0,05$). Sedangkan skor SOFA terdapat korelasi yang bermakna dengan LOS ICU $p = 0,002$ dan LOS RS $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Koefisien korelasi SOFA dengan LOS ICU dan RS negatif yang berarti semakin tinggi skor SOFA semakin pendek LOS di ICU dan RS karena pasien meninggal.

Tidak ada perbedaan bermakna CRP hari ke-0 $p = 0,880$ dan hari ke-2 $p = 0,776$ antara pasien luaran meninggal dan luaran hidup ($p > 0,05$). Rata-rata skor SOFA pada pasien meninggal $12,08 \pm 4,24$ dimana lebih tinggi dibandingkan pasien hidup $6,41 \pm 3,02$ dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Terdapat perbedaan yang bermakna baik hari ke-0 $p = 0,004$ maupun hari ke-2 $p = 0,003$ ($p < 0,05$) pada skor SOFA antara luaran meninggal dan hidup. Rata-rata usia pasien meninggal 53 tahun lebih tinggi dibandingkan rerata usia pasien hidup 40 tahun dengan perbedaan bermakna $p = 0,022$ ($p < 0,05$).

Tabel 6. Perbedaan CRP dan SOFA antara meninggal dan hidup

	Luaran				P
	Meninggal n:21		Hidup n: 11		
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	
CRP H0 (mg/L)	119.52	47.10	121.27	49.77	0,880 ^m
CRP H2 (mg/L)	122.92	37.42	111.36	56.40	0,776 ^m
Rerata_CRP	122.69	41.47	116.32	51.88	0,772 ^m
SOFA H0	11.60	3.90	7.45	2.88	0,004 ^{i*}
SOFA H2	12.08	5.96	5.36	3.72	0,003 ^{i*}
Rerata skor SOFA	12.08	4.24	6.41	3.02	0,001 ^{i*}
Usia (tahun)	53.0	12.4	39.7	18.6	0,022 ^{i*}

ⁱ⁾ Independent T test, ^{m)} Mann Whitney, *Perbedaan bermakna $p < 0,05$

Tabel 7. Perbedaan delta CRP antara sepsis dan syok dan antara meninggal dan hidup

	Mean	Δ CRP	
		Sepsis	P
Sepsis	Sepsis	5,54	0,434*
	Syok sepsis	-4,36	
Meninggal	Ya	10,23	0,016*
	Tidak	-9,91	

*Mann Whitney

Perbedaan delta CRP dengan subgroup sepsis dan syok sepsis $p = 0,434$ menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara sepsis dan syok sepsis terhadap luaran meninggal dan hidup. Sedangkan delta CRP terhadap luaran meninggal dan hidup terdapat perbedaan bermakna nilai $p = 0,016$ dimana

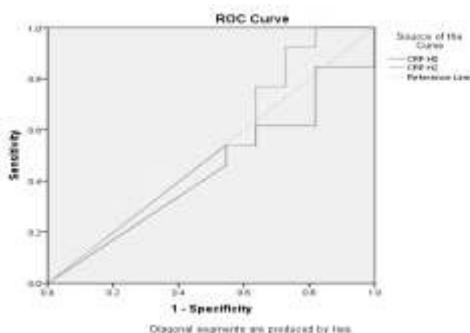
terdapat peningkatan nilai CRP signifikan dengan luaran meninggal dan penurunan CRP signifikan dengan luaran hidup namun pada 24 sampel pasien yang dapat dianalisis karena 8 pasien meninggal sebelum hari ke-2 pengamatan

Tabel 8. Perbedaan SOFA antara sepsis dan syok

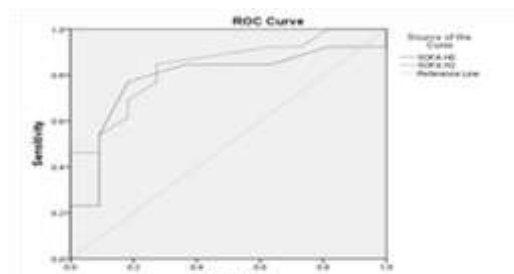
	Sepsis				p
	Sepsis		Syok sepsis		
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	
SOFA H0	7,62	3,25	11,94	3,64	0,003
SOFA H2	5,69	3,40	12,91	6,20	0,004
Rerata_SOFA	6,65	3,22	12,53	4,03	0,000

Pada skor SOFA terhadap sepsis dan syok sepsis terdapat perbedaan yang bermakna secara signifikan nilai $p_{H0} = 0,003$ dan nilai $p_{H2} = 0,004$ (p

$< 0,05$), sehingga nilai skor SOFA yang lebih tinggi terdapat pada pasien dengan syok sepsis daripada pasien dengan sepsis.



Gambar 3. Grafik ROC CRP terhadap luaran



Gambar 2. Grafik ROC Skor SOFA terhadap luaran meninggal

Hasil analisis ROC CRP terhadap meninggal diperoleh nilai AUC 0,441 pada hari ke-0 dan 0,531 pada hari ke-2. Nilai AUC $< 0,7$ menunjukkan bahwa CRP kurang baik dalam memprediksi kematian. Sedangkan hasil analisis ROC SOFA terhadap meninggal diperoleh nilai AUC 0,787 pada hari ke-0 dan 0,836 pada hari ke-2. Nilai AUC $> 0,7$ menunjukkan bahwa SOFA memiliki kualitas yang baik dalam memprediksi kematian. Pada hari ke-0 diperoleh *cut off* skor SOFA 8,5 dengan sensitivitas 76,9% dan spesifisitas 81,8%. Pada hari ke-2

diperoleh *cut off* skor SOFA 6 dengan sensitivitas 84,6% dan spesifisitas 72,7%. Hal ini berarti pasien berisiko meninggal jika skor SOFA hari ke-0 memiliki skor $SOFA \geq 8,5$ atau pada hari ke-2 skor $SOFA \geq 6$.

DISKUSI

Penelitian dilakukan pada periode tertentu dengan 32 jumlah sampel, yang termasuk kriteria inklusi sebanyak 34 sampel, namun 2 sampel dieksklusi dengan kriteria 1 sampel dengan riwayat kemoterapi dan 1 sampel dengan kelainan kanker

darah. Dimana dari 32 pasien diketahui rata-rata berumur 48 tahun. Demografi jenis kelamin didapatkan laki-laki (53,1%) lebih dari separuh daripada perempuan menyesuaikan sampel yang masuk ke ICU. Rata-rata lama rawat inap sampel di ICU sekitar 8.69 ± 8.47 hari dan rata-rata lama rawat inap di RS sekitar 16.47 ± 15.95 hari. Hal ini dapat menentukan kebijakan dan kebutuhan di ICU dalam hal perkiraan lama rawat inap pasien dengan sepsis dan syok sepsis di ICU dan lama rawat inap di RSUP Dr. Sardjito.

Pada grafik CRP dan pasien luaran hidup/meninggal menunjukkan penurunan nilai CRP pada hari ke-2 dibandingkan pengamatan hari ke-0 sedangkan pada pasien meninggal mengalami peningkatan CRP. Suatu studi CRP mengenai nilai CRP yang diukur tiap hari selama 3 hari, ditemukan terdapat korelasi antara konsentrasi tertinggi CRP dengan beberapa disfungsi organ secara signifikan menyebabkan kematian dan mengindikasikan sebagai parameter yang bermanfaat untuk menilai keparahan dan prognosis pada pasien sepsis.⁵ Pada penelitian ini delta CRP terhadap luaran meninggal dan hidup terdapat perbedaan yang bermakna secara signifikan dimana nilai $p = 0,016$ menunjukkan terdapat peningkatan nilai CRP signifikan bermakna dengan luaran meninggal dan penurunan CRP signifikan dengan luaran hidup pada 24 pasien yang diteliti setelah hari ke-2 pengamatan. Penelitian lain mengamati luaran meninggal pada CRP hari ke-7 dan hari ke-28, didapatkan makin tinggi nilai CRP maka lebih mungkin pasien meninggal pada hari ke-7 dan hari ke-28 walaupun lebih signifikan pada hari ke-28 sehingga CRP dapat memprediksi luaran pasien meninggal.⁶ CRP juga berkorelasi tinggi pada kriteria klinis infeksi berat pada studi monitor klinis infeksi pada infeksi odontogenik $p = 0,754$ dan indikator yang lebih konsisten dalam memonitor infeksi.⁷

Pada penelitian ini pada hasil uji korelasi menunjukkan rata-rata CRP hari ke-0 dan hari ke-2 pengamatan dengan skor SOFA menunjukkan tidak ada korelasi yang bermakna $p = 0,693$ ($p > 0,05$). Demikian pula korelasi antara CRP dengan komponen skor SOFA (respirasi, koagulasi, renal, kardiovaskular, hati, dan neurologis) pada hari ke-0 dan hari ke-2 pengamatan nilai $p > 0,05$. Pada

salah satu studi yang dilakukan di Spanyol dimana mengukur nilai CRP hari ke-0, hari ke-3, dan hari ke-7 ditemukan perbedaan yang signifikan hanya pada pasien yang luaran meninggal namun masih hidup pada hari ke-7 dimana pada pengamatan hari ke-0 dan hari ke-3 tidak secara signifikan bermakna pada luaran yang hidup dan meninggal ($p = 0,13$; $p = 0,16$).⁸ Pada penelitian ini terdapat pengukuran nilai CRP pada hari ke-2 lebih rendah daripada hari ke-0 namun hasil luaran pasien meninggal dimungkinkan pasien mengalami perburukan kondisi setelah hari ke-2 pengamatan dimana membaik sebelumnya dan hasil akhir pasien meninggal.

Pembentukan CRP oleh hepatosit dipandang perlu untuk menilai fungsi hepar yaitu bilirubin dikorelasikan dengan nilai CRP. Pada penelitian ini korelasi koefisien bilirubin indirek negatif menjelaskan bahwa nilai bilirubin berbanding terbalik dengan nilai CRP menunjukkan jika nilai CRP akan turun bila nilai bilirubin indirek naik kemungkinan terjadi penurunan fungsi hepar, namun analisis statistik tidak bermakna secara signifikan $p = 0,516$ ($p > 0,05$).

Kemungkinan terjadi disfungsi organ yang meliputi hepar menunjukkan terjadinya penurunan produksi CRP atau kemungkinan nilai CRP tinggi akibat reaksi inflamasi pada pasien sepsis dan syok sepsis dan akan turun sebelum kematian namun luput dari pengamatan peneliti atau tidak diukur nilai CRP pada saat sebelum kematian. Kami mencoba menganalisis jika menggunakan *cut off* nilai CRP pada penelitian sebelumnya dimana nilai *cut off* CRP pada prediksi disfungsi organ pada pasien sepsis dan syok sepsis bernilai 145,75 mg/L dengan sensitivitas 70,2% dan spesifitas 56,7% dibandingkan dengan luaran meninggal pada penelitian ini didapatkan $p = 0,529$ (CI 95% = 0,70-1,97). Hal ini dapat disimpulkan bahwa nilai CRP dengan *cut off* 145,75 mg/L bermakna tidak berbeda secara signifikan pada luaran meninggal pada pasien sepsis dan syok sepsis pada penelitian ini.⁶

Hasil analisis ROC CRP terhadap meninggal diperoleh nilai AUC 0,441 pada hari ke-0 dan 0,531 pada hari ke-2. Nilai AUC $< 0,7$ menunjukkan bahwa CRP kurang baik dalam memprediksi kematian. Hasil berbeda ditunjukkan pada analisis ROC skor SOFA

terhadap meninggal diperoleh nilai AUC 0,787 pada hari ke-0 dan 0,836 pada hari ke-2. Nilai AUC >0,7 menunjukkan bahwa SOFA memiliki kualitas yang baik dalam memprediksi kematian. Sehingga skor SOFA terbukti dapat digunakan dalam prognostik kematian pada pasien sepsis dan syok sepsis sedangkan CRP kurang baik dalam memprediksi kematian pada pasien sepsis dan syok sepsis. Hasil analisis pada penelitian ini pasien sepsis beresiko meninggal jika skor SOFA hari ke-0 memiliki skor SOFA $\geq 8,5$ atau pada hari ke-2 skor SOFA ≥ 6 .

Jumlah total pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal keluar dari RS sebesar 21 pasien (65,6%) dan yang hidup sebanyak 11 pasien (34,4%) menunjukkan mortalitas rumah sakit > 50% pada pasien sepsis dan syok sepsis. Adapun pasien sepsis dan syok sepsis yang keluar ICU meninggal sebanyak 20 pasien (62,5%) dan keluar ICU hidup sebesar 12 pasien (37,5%) menunjukkan mortalitas ICU >50% pada pasien sepsis dan syok sepsis.⁴ Hasil penelitian tidak ada perbedaan bermakna antara pasien dengan sepsis dan pasien dengan syok sepsis terhadap luaran meninggal atau hidup.

Selama penelitian tidak ada laporan kejadian tidak diharapkan dari pengambil sampel adanya efek samping dan komplikasi pada pasien yang termasuk subjek penelitian, demikian pula laporan dari keluarga pasien ke peneliti.

Keterbatasan penelitian ini antara lain di sebabkan jumlah sampel minimal dan waktu dimulainya pengamatan juga tidak selalu menunjukkan onset sepsis karena pasien sepsis dan syok sepsis di RSUP Dr. Sardjito sebagian dirawat di ruangan sebelumnya selain di ICU dan onset terjadinya sepsis kemungkinan sudah terjadi pada saat pasien sebelum dirawat di ICU.

Beberapa sampel meninggal sebelum hari ke-2 pengamatan, walaupun tidak mempengaruhi hasil penelitian secara statistik. Sulitnya mengendalikan berbagai faktor yang mempengaruhi kondisi sampel di antaranya: sumber infeksi yang berbeda, adanya penyakit penyerta lain selain sepsis, faktor komorbid dan respon imun pasien yang dapat menyebabkan respon yang berbeda pada sepsis. Keterbatasan alat ukur CRP standar yang disediakan laboratorium hanya dapat menilai minimal CRP ≥ 5 mg/L sampai

dengan ≤ 150 mg/L. Nilai CRP kuantitatif sampel yang melebihi 150 mg/L hanya ditunjukkan dengan nilai CRP >150 mg/L. Peran klinisi dalam menentukan penanganan sepsis dan syok sepsis dan penilaian luaran pasien tersebut sangat penting, tidak hanya berdasarkan satu penanda, paling tidak penanda walaupun tidak sempurna dengan keterbatasannya dapat sedikit membantu bersama-sama dengan pemeriksaan fisik yang baik dan tes laboratorium yang lain sebagai penunjang penanganan dan evaluasi pada pasien sepsis dan syok sepsis yang lebih baik. Oleh karena terdapat beberapa keterbatasan penelitian diatas diharapkan penelitian berikutnya dilakukan bersama-sama dengan bagian ilmu lainnya dan alat ukur yang dapat mengukur lebih baik.

KESIMPULAN DAN SARAN

Tidak terdapat korelasi antara kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dengan skor SOFA pada pengamatan hari ke-0 $p = 0,536$ dan $p = 0,647$ pada hari ke-2 ($p > 0,05$) namun terdapat perbedaan signifikan $p = 0,016$ ($p < 0,05$) terhadap delta CRP dengan luaran meninggal. Sehingga pengukuran nilai delta CRP dapat digunakan sebagai parameter penanda prognostik pada pasien sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito. Saran pada klinisi untuk melakukan pengukuran CRP secara frekuensi untuk mengevaluasi luaran pasien sepsis dan syok sepsis di ICU. Dilakukan penelitian selanjutnya mengenai korelasi delta CRP dengan kematian pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan sampel yang lebih besar. Tersedianya alat ukur CRP di rumah sakit yang dapat memfasilitasi nilai CRP melebihi nilai 150 mg/L.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.
2. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtischer A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis: *Crit Care Med*. Juni 2003;31(6):1737-41.
3. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, Moore T, Pingree A, Thaxton RE, dkk. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients

-
- Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. *J Emerg Med.* Mei 2017;52(5):622–31.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, dkk. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 Februari 2016;315(8):801.
 5. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Meélot C, dkk. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest.* Juni 2003;123(6):2043–9.
 6. Arif 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.* 14 November 2017;9(12):169.
 7. Bali R, Sharma P, Ghanghas P, Gupta N, Tiwari JD, Singh A, dkk. To Compare the Efficacy of C-Reactive Protein and Total Leucocyte Count as Markers for Monitoring the Course of Odontogenic Space Infections. *J Maxillofac Oral Surg.* September 2017;16(3):322–7.
 8. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C, dkk. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva Engl Ed.* November 2012;36(8):556–62.
-