

Penggunaan Delta C-Reaktif Protein dan SOFA Score sebagai Prediktor Kematian Pasien Sepsis

Nova Maryani,^{1,2} Akhmad Yun Jufan,² Yusmein Uyun,² Calcarina Fitriani Retno Wisudarti,² Untung Widodo²

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia

²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Penelitian ini berfokus pada penggunaan skor DELTA CRP dan SOFA dalam memprediksi prognosis pada pasien ICU. Penelitian observasional kohort digunakan sebagai desain. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Sardjito periode Februari–Juli 2019. Sampel dipilih menggunakan teknik pengambilan sampel berturut-turut. Para peneliti mengumpulkan 32 responden dengan sepsis dan syok sepsis yang dirawat di ICU berdasarkan kondisi ini. Skor *area under curve* (AUC) delta CRP menunjukkan >0,7 (0,780; CI 95%: 0,58–0,97) dengan *cut-off* 3 (sensitivitas=53,8%, spesifisitas=91%), menyiratkan bahwa CRP delta dapat menunjukkan keadaan pasien sepsis dan syok septik yang memburuk, tetapi kurang sensitif untuk memprediksi kematian. Sementara itu, skor AUC of SOFA >0,7 (0,787; 95% CI: 0,58–0,98) pada hari ke-0 dengan *cut-off* 8,5 (sensitivitas=76,9%, spesifisitas=81,8%), dan 0,836 (CI 95%: 0,67–0,99) pada hari ke-2 dengan *cut-off* 6 (sensitivitas=84,6%, spesifisitas=72,7%). Hal ini menunjukkan bahwa skor SOFA dapat memprediksi tingkat kematian prognostik pada pasien yang didiagnosis sepsis dan syok septik di ICU. Baik skor delta CRP dan SOFA memiliki nilai AUC lebih besar dari 0,7, tetapi hanya delta CRP yang memiliki sensitivitas rendah sebagai prognostik kematian.

Kata kunci: C-reactive protein; prognosis; sepsis; unit perawatan intensif

Use of Delta C-Reactive Protein and SOFA Score as Predictors of Mortality in Sepsis Patients

Abstract

This study focused on using CRP and SOFA delta scores to predict prognosis in ICU patients. This research was conducted at Dr. Sardjito General Hospital from February to July 2019. The research design was an observational cohort study. Samples were selected using consecutive sampling techniques. Based on these conditions, the researchers collected 32 sepsis and septic shock respondents who were hospitalized in the ICU. The AUC score of delta CRP showed >0.7 (0.780; CI 95%:0.58–0.97) with a cut-off 3 (sensitivity=53.8%, specificity=91%), implying that the delta CRP could indicate the worsening state of sepsis and septic shock patients, but it is less sensitive to predicting mortality. The researchers recruited 32 responders with sepsis and septic shock who were hospitalized in the ICU based on these conditions. The AUC score of delta CRP showed >0.7 (0.780; 95% CI: 0.58–0.97) with a cut-off of 3 (sensitivity=53.8%, specificity=91%), implying that CRP delta could indicate sepsis worsening and septic shock patients, but less sensitive for predicting mortality. Whereas AUC of SOFA score > 0.7 (0.787; 95% CI: 0.58–0.98) on day 0 with a cut-off of 8.5 (sensitivity=76.9%, specificity=81.8%) and 0.836 (95% CI: 0.67-0.99) on day 2 with a cut off of 6 (sensitivity=84.6%, specificity=72.7%). It suggests that the SOFA score can predict prognostic mortality in ICU patients diagnosed with sepsis and septic shock. The CRP delta and SOFA scores both have an AUC value of greater than 0.7, but only the CRP delta has low sensitivity as a prognostic for mortality.

Keywords: C-Reactive protein; intensive care units; prognosis; sepsis

Korespondensi: Nova Maryani, dr., SpAn-TI., MMR, Fakultas Ilmu Kesehatan dan Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Jalan Nasional III KM.5,5, Bodeh, Ambarketawang, Kec. Gamping, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55294, Indonesia, Tlpn. 0274-4530120, Email: nova.maryani@umy.ac.id

Pendahuluan

Direkomendasikan oleh *The International Surviving Sepsis Campaign/The European Society of Intensive Care Medicine (SCCM/ESICM)* dalam konsensus internasional ke-3 (Sepsis-3), sepsis secara teori didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons inang terhadap infeksi.¹ Respons sepsis merupakan proses yang kompleks meliputi inflamasi dan anti-inflamasi, humoral, serta reaksi seluler dan abnormalitas sirkulasi. Tidak ada kriteria standar atau diagnostik untuk diagnosis dan prognosis sepsis yang tepat. Sepsis dapat dikatakan berat jika diikuti dengan penurunan fungsi sistem organ. Sepsis berat dan syok septik termasuk salah satu penyebab tertinggi mortalitas dan morbiditas pasien di ICU.² *C-reactive protein (CRP)* menjadi salah satu penanda yang digunakan untuk menentukan tingkat keparahan respons inflamasi. Menurut laporan, konsentrasi plasma juga dapat digunakan untuk mendeteksi infeksi. Penurunan kadar CRP menunjukkan resolusi infeksi telah terjadi. Penggunaan CRP sebagai prognostik sepsis merupakan salah satu langkah dalam klasifikasi pasien sepsis. Pada studi terdahulu, tidak ada hubungan yang ditemukan antara tingkat keparahan sepsis dan tingkat CRP. Namun, ada penelitian mengenai hubungan antara kadar CRP dan disfungsi organ, dan kadar CRP ditemukan mengalami peningkatan. Studi lain menemukan hubungan antara peningkatan kadar CRP dan peningkatan kematian pada pasien dengan infeksi.³ Fokus penelitian ini adalah untuk melihat skor CRP, delta CRP, dan SOFA sebagai prediktor kematian pada pasien sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU.

Konsensus sepsis menawarkan kriteria *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, yang ditetapkan pada tahun 2016 sebagai deskripsi dan matriks terbaru untuk sepsis. Mekanisme ini pertama kali diterapkan pada tahun 1996. Skor ini mengevaluasi fungsi enam organ kritis seperti pernapasan, koagulasi, kardiovaskular dan sirkulasi, hati, sistem saraf, dan ginjal.⁴ Instrumen ini tidak hanya

mudah digunakan, tetapi juga memeriksa keadaan organ-organ ini secara terus menerus dan sistematis selama perawatan. Komponen kriteria qSOFA (*quick SOFA*) terbaru yang dinilai meliputi: respirasi ≥ 22 kali per menit (Tabel 1), perubahan status kesadaran, dan tekanan sistole ≤ 100 mmHg. Organ disfungsi pada skor SOFA dapat diidentifikasi dengan perubahan secara akut pada total skor SOFA ≥ 2 sebagai konsekuensi terdapat infeksi.

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa skor SOFA dapat memberikan informasi prediktif yang berharga tentang kematian di rumah sakit pada pasien septik.⁵ Skor SOFA telah digunakan sebagai skor yang dapat diterima dan memadai untuk mengkategorikan risiko dan memprediksi prognosis 14 hari pada pasien kanker yang masuk ruang gawat darurat.⁵ Berdasarkan uraian di atas, permasalahan yang ingin diangkat dalam penelitian ini adalah menganalisis korelasi CRP dengan skor SOFA sebagai parameter penanda prognostik mortalitas pada pasien sepsis dan syok yang dirawat di ICU Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta.

Subjek dan Metode

Penelitian ini menggunakan desain studi observasional kohort prospektif. Sampel diambil dengan mempergunakan teknik *consecutive* sampling untuk menganalisis korelasi skor CRP dengan SOFA dan juga korelasi delta CRP dalam memprediksi kematian pasien dengan sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU.

Sampel penelitian ini mencakup semua pasien dengan sepsis dan syok septik yang dirawat di rumah sakit di ICU dan memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien dewasa di atas usia 18 tahun yang menerima perawatan ICU berdasarkan kriteria sepsis; disfungsi organ yang mengancam jiwa, disebabkan oleh ketidakmampuan respons pejamu terhadap infeksi dan syok septik (SOFA skor ≥ 2). Disfungsi organ dapat diartikan sebagai perubahan akut akibat konsekuensi infeksi yang dirumuskan dalam skor SOFA ≥ 2 (Tabel 1). Pasien dengan luka bakar, reumatoid

arthritis akut dan kronis, pasien pascaoperasi jantung, pasien dengan penyakit koroner akut, penyakit darah ganas, dan riwayat kemoterapi tidak termasuk.

Penelitian dilakukan pada waktu tertentu dengan 32 sampel dan 8 sampel meninggal 2 hari sebelum pengambilan sampel kedua dilakukan. Demografi gender mengungkapkan bahwa sebagian besar sampel adalah laki-laki yang dirawat di ICU. Hasil penelitian didapatkan rerata lama rawat inap *length of stay* (LOS) di ICU $8,6 \pm 8,47$ hari dan rerata lama rawat inap di RS sekitar $16,47 \pm 15,95$ hari. Hasil rerata LOS ini dapat membantu mengidentifikasi kebijakan dan kebutuhan di ICU, seperti proyeksi durasi rawat inap untuk pasien dengan sepsis dan syok septik di ICU serta durasi rawat inap di rumah sakit.

Pemeriksaan CRP dan SOFA dilakukan secara bersamaan pada hari ke-0 dan hari ke-2 perawatan. Untuk melakukan pengujian, peneliti mengikuti beberapa langkah. Sampel darah dari vena yang diperlukan untuk tes CRP. Kadar protein C-reaktif dalam darah diukur dalam miligram per liter darah (mg/L). Kadar CRP 0–10 mg/L dianggap normal. Nilai CRP mulai dari 0 hingga 10 mg/L adalah umum pada orang sehat. CRP harus dijaga di bawah kadar ini selama pengobatan antimikrob.⁶ Delta CRP diukur menggunakan tes CRP (*latex glory diagnostics* CRP).

Semua uji statistik dilakukan menggunakan *Statistical Program for Service Solution* (SPSS) versi 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2017). Besar sampel didapatkan sampel minimal 32 dan sampel sesuai dengan penghitungan pengambilan sampel untuk uji korelasi. Variabel penelitian antara lain variabel terikat, yaitu skor SOFA; variabel bebas, yaitu CRP; dan variabel lain usia, jenis kelamin, LOS, mortalitas. Instrumen penelitian terdiri dari instrumen pengukuran CRP, sampel plasma darah arteri, dan formulir alur penelitian dan isian penelitian. Analisis statistik deskriptif untuk menggambarkan karakteristik subjek, yaitu usia, jenis kelamin, dan 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 dibanding dengan nilai delta CRP. Kurva ROC digunakan untuk menilai keakuratan pengukuran AUC Delta CRP dan skor SOFA dalam memprediksi kematian pada subjek.

Penelitian dilakukan di *Intensive Care Unit* (ICU) Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito Yogyakarta setelah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Medik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada KE/FK/0149/EC/2019. Data dikumpulkan secara prospektif sampai ukuran sampel minimal yang diperlukan tercapai, dimulai setelah penerbitan *ethical clearance*.

Hasil

Terdapat 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Kemudian, sebelum hari kedua pengambilan sampel, delapan subjek meninggal dunia. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai sampel penelitian masing-masing sampai jumlah yang diperlukan diperoleh dengan menggunakan pengambilan sampel berturut-turut. Pengambilan sampel dilakukan oleh Tim Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Anestesi tahun ke-3 dan ke-4 yang diharapkan dapat memahami diagnosis dan pengelolaan sepsis, serta kriteria SOFA yang sebelumnya dipresentasikan kepada tim *sampling* oleh peneliti.

Usia rerata 32 sampel adalah 48 tahun. Hampir setengah sampel adalah laki-laki. Subkelompok sepsis memiliki 13 subjek dan subkelompok syok septik memiliki 19 subjek. Rerata lama rawat inap di ICU $8,69 \pm 8,47$ hari dan rerata lama rawat inap di RS sekitar $1,47 \pm 15,95$ hari. Jumlah keseluruhan subjek sepsis dan syok septik yang meninggal di rumah sakit adalah 21, dengan 11 subjek hidup sampai dengan keluar dari rumah sakit. Sebanyak 20 subjek meninggal di ICU, 8 subjek meninggal sebelum hari ke-2 perawatan. Satu subjek meninggal di bangsal perawatan akibat

Tabel 1 Skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

| Sistem | Skor | | | | |
|---|-------------|-------------------|--|--|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respirasi PaO ₂ /FIO ₂ mmHg (kPa) | ≥400 (53,3) | <400(53,3) | <300(40) | <200 (26,7) dengan bantuan alat respirasi | <100 (13,3) dengan bantuan alat respirasi |
| Koagulasi Trombosit, ×10 ³ /μL | ≥150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Hati Bilirubin,mg/dL (μmol/L) | <1,2 (<20) | 1,2–1,9 (20–32) | 2,0–5,9 (33–101) | 6,0–11,9 (102–204) | ≥12,0 (≥204) |
| Kardiovaskular | MAP≥70 mmHg | MAP<70 mmHg | Dopamin ≤5 atau dobutamin (semua dosis) ^b | Dopamin 5,1–15 atau epinefrin ≤0,1 atau norepinephrine ≤0,1 ^b | Dopamin >15 atau epinefrin >0,1 atau norepinephrine >0,1 ^b |
| Sistem saraf pusat Skor Glasgow Coma Scale ^c | 15 | 13–14 | 10–12 | 6–9 | <6 |
| Ginjal Kreatinin, mg/dL (μmol/L) Urine output, mL/hari | <1,2 (110) | 1,2–1,9 (110–170) | 2,0–3,4 (171–299) | 3,5–4,9 (300–440) <500 | >5,0 (440) <220 |

Keterangan: FIO₂ = fraction of inspired oxygen, MAP = mean arterial pressure; PaO₂ = partial pressure of oxygen; ^bdosis katekolamin diberikan dalam μg/kg/menit selama minimal 1 jam; ^cSkor Glasgow Coma Scale berkisar 3–15; skor yang tinggi menggambarkan fungsi neurologis yang lebih baik¹

penyakit yang mendasarinya dan dikelola oleh tim reaksi cepat/early warning system (EWS) rumah sakit.

Berdasarkan analisis yang dilakukan pada perbandingan sepsis dan syok sepsis terhadap luaran meninggal, tidak ditemukan perbedaan bermakna (p=0,283) sehingga dapat dikatakan sepsis dan syok sepsis kemungkinan luaran meninggal secara statistik berpeluang sama.

Analisis yang dilakukan pada CRP terhadap luaran pasien meninggal dan hidup, menunjukkan pasien luaran hidup mengalami penurunan nilai CRP pada H2 dibanding dengan H0 pengamatan, sedangkan pada subjek meninggal mengalami peningkatan CRP.

Analisis skor SOFA terhadap luaran meninggal dan hidup menunjukkan pada subjek luaran hidup mengalami penurunan skor SOFA H2 dibanding dengan H0, sedangkan pada pasien meninggal mengalami

peningkatan skor SOFA.

Hasil analisis korelasi Spearman CRP dengan skor SOFA pada hari ke-0 (p=0,536; p>0,05) dan hari ke-2 (p=0,697; p>0,05). Kemudian, untuk korelasi CRP dengan komponen skor SOFA; PaO₂/FiO₂, GCS, MAP, total bilirubin, kreatinin dan trombosit pada hari ke-0 dan hari ke-2 (p>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna CRP dengan skor SOFA hari ke-0 dan hari ke-2 maupun komponennya (p>0,05).

Pada analisis T-tes independen dan Mann Whitney, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan nilai SOFA yang signifikan antara subjek meninggal dan hidup pada hari ke-0 (p=0,004; p<0,05) dan hari ke-2 (p= 0,003; p<0,05). Usia rerata pasien meninggal adalah 53 tahun lebih tua dari usia rerata pasien hidup (p= 0,022; p<0,05). Delapan subjek meninggal sebelum hari kedua pengamatan,

Tabel 2 Data Demografi Subjek Penelitian

| Variabel | Rerata | n |
|-----------------------------|---------------|----|
| Usia (tahun) | 48,4±15,8 | |
| Jenis kelamin | | |
| Laki-laki | | 17 |
| Perempuan | | 15 |
| Subgrup | | |
| Sepsis | | 13 |
| Syok sepsis | | 19 |
| Hari 0 CRP (mg/L) | 119,1613±8,56 | |
| Hari 2 CRP (mg/L) | 117,6250±9,46 | |
| SOFA skor D0 | 10,1290±0,728 | |
| SOFA skor D2 | 9,0±1,22 | |
| Tetap di ICU (hari) | 8,69±8,47 | |
| Tetap di Rumah Sakit (hari) | 16,47±15,95 | |
| Sumber infeksi | | |
| Pencernaan | | 11 |
| Hematologi | | 2 |
| Muskuloskeletal | | 3 |
| Respirasi | | 14 |
| Kemih | | 2 |

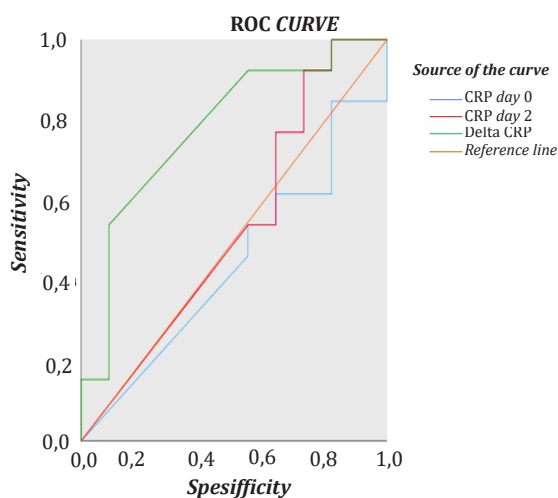
sedangkan nilai CRP tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara subjek meninggal dan hidup pada hari ke-0 ($p=0,880$; $p<0,05$) dan hari ke-2 ($p=0,776$; $p<0,05$).

Selanjutnya, perbedaan Delta CRP dengan subkelompok sepsis dan syok septik ($p=0,434$; $p>0,05$) mengungkapkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hasil subjek luaran meninggal dan hidup antara sepsis dan syok septik. Terdapat perbedaan yang signifikan nilai delta CRP dengan luaran meninggal dan hidup ($p=0,016$; $p<0,05$). Terdapat peningkatan nilai delta CRP signifikan dengan luaran meninggal dan penurunan nilai delta CRP signifikan dengan luaran hidup, namun 24 sampel subjek yang dapat dianalisis karena 8 pasien meninggal sebelum hari ke-2 pengamatan.

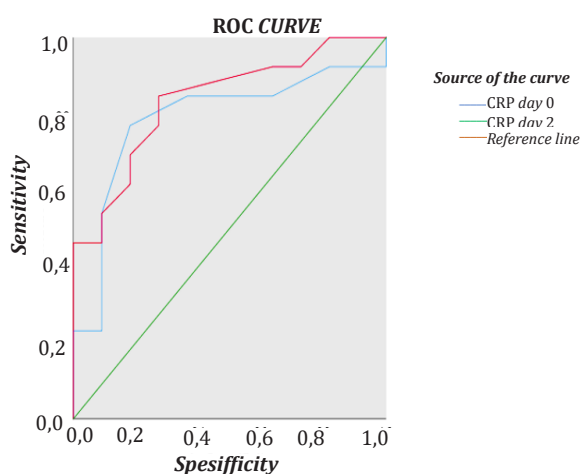
Berdasarkan analisis uji Mann-Whitney dan uji T yang dilakukan untuk mengetahui perbedaan skor SOFA antara sepsis dan syok

sepsis, terdapat perbedaan yang berarti dalam nilai p hari ke-0 ($p=0,003$; $p<0,05$) dan nilai p hari ke-2 ($p=0,004$; $p<0,05$) dalam skor SOFA sepsis dan syok sepsis, menunjukkan bahwa subjek dengan syok sepsis memiliki skor SOFA yang lebih tinggi daripada subjek dengan sepsis.

Temuan studi ROC CRP pada pasien yang meninggal menghasilkan nilai *area under curve* (AUC) sebesar 0,780 (CI 95%:0,58 – 0,97) untuk delta CRP. AUC yang lebih besar dari 0,7 menyiratkan bahwa delta CRP mungkin berguna dalam memprediksi kematian subjek. Pada delta CRP *cut-off* 3 menunjukkan sensitivitas 53,8% dan spesifisitas 91%. Hasil ini menunjukkan bahwa delta CRP dapat spesifik menunjukkan memburuknya pasien sepsis dan syok sepsis, tetapi sensitivitas delta CRP kurang untuk memprediksi kematian. (Gambar 1). Nilai AUC untuk CRP pada hari 0 dan hari 2 masing-masing adalah 0,441 dan



Gambar 1 Grafik ROC CRP pada Luaran Meninggal



Gambar 2 Grafik Skor ROC SOFA pada Luaran Meninggal

0,531. AUC sebesar 0,7 menunjukkan bahwa kadar CRP pada hari ke-0 dan hari ke-2 tidak dapat dipergunakan untuk memprediksi kematian. (Gambar 1)

Nilai AUC untuk analisis ROC SOFA terhadap kematian adalah 0,787 pada hari ke-0 (CI 95%:0,58–0,98) dan 0,836 (CI 95%: 0,67–0,99) pada hari ke-2. AUC lebih besar dari 0,7 menyiratkan bahwa SOFA akurat dalam memprediksi kematian. Pada hari ke-0, SOFA berada di *cut-off* 8,5 dengan sensitivitas 76,9% dan spesifisitas 81,8%. Pada hari ke-2, diperoleh *cut-off* SOFA 6 dengan sensitivitas 84,6% dan spesifisitas 72,7%. Hal ini menandakan bahwa pasien berisiko meninggal jika skor SOFA pada hari ke-0 adalah 8,5 atau jika skor SOFA pada hari ke-2 adalah 6. (Gambar 2)

Pembahasan

Sepsis dan syok sepsis adalah masalah kesehatan serius yang menimpa jutaan orang di seluruh dunia setiap tahun, kematian antara sepertiga dan seperenam dari mereka yang terkena sepsis dan syok sepsis.⁷⁻⁹ Deteksi dini dan perawatan sepsis sedini-dininya dapat

meningkatkan *outcome*.¹⁰ Infeksi yang paling umum yang menyebabkan sepsis adalah organ paru, perut, dan saluran kemih. Sekitar setengah kasus sepsis disebabkan oleh infeksi paru.¹¹ Situasi inflamasi akut, seperti infeksi (sepsis) dapat menginduksi hati melepas reaksi inflamasi akut salah satunya CRP yang merupakan protein dari keluarga pentraksin. CRP umumnya diakui sebagai mekanisme pertahanan penting pada manusia karena mengaktivasi sistem komplemen melalui kompleks C1. Ketika seseorang mengalami sepsis, CRP adalah reaktan fase akut dan biomarker sensitif. Bila ada infeksi akut atau peradangan, konsentrasi CRP darah dapat meningkat dalam waktu 2 jam setelah gejala dimulai dan memuncak dalam waktu 48 jam.¹² Penting menyelesaikan tes CRP pada pasien dengan sepsis berasal dari fakta bahwa penurunan progresif kadar CRP adalah indikator awal bahwa sepsis meningkat sehingga nilai CRP serial dapat membantu dokter memutuskan apakah akan melakukan modifikasi terapi atau tidak. Penurunan progresif dalam indentifikasi CRP dan pemulihan klinis pada pasien sering berjalan beriringan.¹³

Pada data CRP pasien yang meninggal dan hidup terjadi penurunan kadar CRP pada hari ke-2 dibanding dengan observasi pada hari ke-0, tetapi pasien yang meninggal mengalami peningkatan CRP. Sebuah penelitian tentang kadar CRP yang dipantau setiap hari selama tiga hari menemukan hubungan antara konsentrasi CRP tertinggi dan beberapa disfungsi organ yang secara signifikan menyebabkan kematian, menunjukkan bahwa ada kemungkinan CRP sebagai kriteria yang berharga untuk menentukan tingkat keparahan dan prognosis pada pasien sepsis.¹⁴ Pada penelitian ini, nilai AUC dari delta CRP menyiratkan bahwa delta CRP mungkin spesifik dalam memprediksi kondisi yang memburuk pada pasien sepsis maupun syok sepsis. Kemungkinan nilai CRP mengalami peningkatan akibat reaksi inflamasi pada pasien sepsis dan syok sepsis dan akan mengalami penurunan sebelum kematian, namun luput dari pengamatan peneliti atau tidak diukur nilai CRP sesaat sebelum kematian. Penelitian lain melihat hasil yang tidak bertahan CRP hari ke-7 dan 28, menemukan bahwa semakin besar kadar CRP, semakin besar kemungkinan pasien tidak akan bertahan hidup pada hari ke-7 dan ke-28, namun itu lebih signifikan pada hari ke-28, menunjukkan bahwa CRP mungkin memprediksi tidak bertahan pasien untuk hidup.¹⁴ Dalam studi pemantauan klinis infeksi pada infeksi odontogenik, CRP juga sangat berkorelasi dengan kriteria klinis untuk infeksi berat dengan $p < 0,05$ dan tanda-tanda yang lebih konstan dalam memantau infeksi.¹⁵ Kadar CRP yang tinggi dianggap sebagai faktor risiko independen untuk kematian. Pengujian CRP mudah dilakukan dan lebih konsisten untuk memprediksi tingkat keparahan pasien sepsis.¹⁶

Beberapa penelitian pada hewan dan manusia telah menemukan bahwa kadar CRP dapat mengubah hasil luaran pasien ICU. Variasi nilai perubahan CRP setelah hari ketiga perawatan adalah prediktor kematian yang lebih baik daripada nilai CRP yang hanya diukur pertama di awal masuk ICU. Temuan ini diverifikasi dalam penyelidikan yang menggunakan model hewan anjing dengan

sepsis, dengan akurasi 94%.¹⁶ Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kadar CRP dan CRP awal tidak memiliki nilai diagnostik yang unggul daripada kadar CRP pada hari ketiga kontrol dengan nilai AUC hari ke-3 CRP: 0,72 (95%CI:0,63–0,80), nilai CRP AUC awal 0,57 (95% CI: 0,48–0,66 dan AUC CRP: 0,41 (95% CI: 0,30–0,50).¹⁷

Pada penelitian ini nilai CRP pada hari ke-2 lebih rendah daripada hari ke-0, tetapi subjek tidak hidup. Subjek menderita kondisi yang memburuk setelah hari kedua pengamatan, ketika ia sebelumnya membaik, dan subjek akhirnya meninggal.¹⁸ Suatu penelitian menyatakan bahwa pasien ICU dengan kadar CRP serum masuk lebih besar dari 10 mg/L memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi (36% vs 21%, $p < 0,05$) daripada kadar CRP < 1 mg/dL. Penelitian lainnya menyatakan bahwa peningkatan kadar CRP dikaitkan dengan risiko kematian 60% pada pasien dengan konsentrasi CRP lebih besar dari 10 mg/dL pada penerimaan ICU ($p < 0,05$).¹⁹

Hasil uji korelasi menunjukkan rerata CRP hari ke-0 dan hari ke-2 pengamatan dengan skor SOFA tidak ada korelasi yang signifikan $p = 0,0693$ ($p > 0,05$). Demikian pula tidak terdapat korelasi yang bermakna antara CRP dan komponen skor SOFA (respirasi, koagulasi, renal, kardiovaskular, hati, dan neurologis) pada hari ke-0 dan hari ke-2 pengamatan kadar CRP ($p > 0,05$). Salah satu studi mengukur kadar CRP hari ke-0, hari ke-3, dan hari ke-7 ditemukan perbedaan signifikan hanya pada pasien yang luaran meninggal, namun masih hidup pada hari ke-7. Hal ini dikarenakan pada pengamatan hari ke-0 dan hari ke-3 tidak secara signifikan bermakna pada luaran yang hidup dan meninggal ($p = 0,13$; $p = 0,16$).¹⁷ Pada penelitian ini, pengukuran kadar CRP pada hari ke-2 lebih rendah dibanding dengan hari ke-0, namun hasil luaran subjek meninggal kemungkinan karena subjek mengalami perburukan kondisi setelah hari ke-2 pengamatan, kondisi membaik sebelum hasil akhirnya subjek meninggal.

Studi ini juga menemukan bahwa skor SOFA dapat digunakan untuk memprediksi kematian prognostik baik subjek dengan sepsis

maupun syok septik. Subjek dengan syok sepsis memiliki skor SOFA yang lebih tinggi daripada subjek sepsis. Subjek dengan syok sepsis memiliki tingkat kematian prognosis yang lebih tinggi daripada subjek sepsis. Data pada penelitian ini mengungkapkan bahwa nilai AUC dari SOFA hari ke-0 dan ke-2 lebih besar dari 0,7. *Cut-off* skor SOFA menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam memprediksi kematian. Hal ini menunjukkan bahwa skor SOFA dapat digunakan untuk memprediksi kematian. Skala penilaian SOFA dibuat dengan tujuan menciptakan metode objektif untuk mengevaluasi kegagalan organ tunggal dan ganda. Skala ini memiliki beberapa kualitas yang membuatnya berguna di ICU karena mudah dihitung dan dapat digunakan untuk menghitung prediksi kematian baik pasien sepsis maupun syok sepsis. Pada studi sebelumnya yang meneliti keakuratan skor SOFA pada pasien sepsis, menemukan bahwa area di bawah kurva sistem penilaian SOFA untuk memprediksi kematian di rumah sakit adalah 0,75 pada penerimaan dan 0,84 setelah 72 jam yang konsisten dengan temuan penelitian saat ini. Mereka menemukan bahwa sistem skor SOFA memberikan informasi prediktif yang berguna bagi tim medis mengenai kematian di rumah sakit.⁵

Pada penelitian ini kami menemukan bahwa 8 pasien meninggal pada hari ke-2 sebelum kami mengambil sampel. Dengan demikian, studi lebih lanjut perlu memeriksa secara serial untuk mencari tren delta CRP yang lebih baik. Hasil ini tampaknya menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut perlu mengeksplorasi penelitian *multicentre* bidang yang sama.

Simpulan

Simpulan penelitian ini adalah tidak terdapat korelasi kadar *C-reactive* protein (CRP) dengan skor SOFA. Namun, nilai delta CRP dan skor SOFA dapat digunakan sebagai parameter penanda prognostik untuk kematian pada pasien sepsis dan syok sepsis, tetapi delta CRP kurang sensitif dibanding dengan skor SOFA.

Daftar Pustaka

1. 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*. 2016;315(8):801–10.
2. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2290–8.
3. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2013;31(6):1737–41.
4. Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar M, dkk. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk J Emerg Med*. 2016;16(4):146–50.
5. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1649–54.
6. Lee J, Kwon O, Choi H, Hong H, Ko Y. Application of the sequential organ failure assessment (SOFA) score in patients with advanced cancer who present to the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30(2):362–6.
7. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, dkk. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;193(3):259–72.
8. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd K, Schlattmann P, dkk. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intens Care Med*. 2020;46(8):1552–62.
9. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour C, Iwashyna T, dkk. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA*.

- 2017;318(13):1241-9.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, dkk. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intens Care Med.* 2021;47:1181-247.
 11. Elbaih A, Esayed Z, Ahmed R, Abd-Elwahed S. Sepsis patient evaluation emergency department (SPEED) score & mortality in emergency department sepsis (MEDS) score in predicting 28-day mortality of emergency sepsis patients. *Chin Traumatol.* 2019;22(6):316-22.
 12. Chandra H, Fatoni A. Peranan C-reactive protein (CRP) pada pasien sepsis di Intensive Care Unit (ICU). *J Anaesthesia Pain.* 2021;2(1):1-10.
 13. Anush MM, Ashok VK, Sarma RI, Pillai SK. Role of C-reactive protein as an indicator for determining the outcome of sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(1):11-4.
 14. Lobo S, Lobo F, Bota D, Lopes-Ferreira F, Soliman H, Meélot C, dkk. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003;123(6):2043-9.
 15. Arif S, Suyata M, Gaus S, Ahmad M. Procalcitonin and C-reactive protein as a predictor of organ dysfunction and outcome of sepsis and septic shock patients in Intensive Care Unit. *Global J Health Sci.* 2017;9(12):169-75.
 16. 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.* 2017;16(3):322-7.
 17. Devran O, Karakurt Z, Adıgüzel N, Güngör G, Moçin OY, Balcı MK, dkk. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):47.
 18. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra E, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martin-Osorio L, Tormo-Calandín C, dkk. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intens Engl Ed.* 2012;36(8):556-62.
 19. Lubell Y, Blacksell S, Dunachie S, Tanganuchitcharnchai A, Alathaus T, Watthanaworawit W, dkk. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia. *BMC Infect Dis.* 2015;15(511):1-10.