
High Sensitivity C-Reactive Protein* sebagai Parameter Diagnostik dan Prediktor Luaran Sepsis pada Anak yang Menderita *Systemic Inflammatory Response Syndrome

Sofni Sarmen,* Mayetti,* Hafni Bachtiar**

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak, **Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS. M Djamil, Padang

Latar belakang. Sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada anak. Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan gejala *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dan penemuan bakteri pada kultur darah. Kultur bakteri darah memiliki sensitifitas yang rendah dan membutuhkan waktu yang lama sehingga sering menyebabkan terjadinya *overdiagnosis* dan *overtreatment*. *C-reactive protein* adalah reaktan fase akut yang kadarnya meningkat pada keadaan infeksi. *High sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) adalah metode yang lebih sensitif untuk mengukur kadar CRP dalam jumlah kecil.

Tujuan. Mengetahui peran hs-CRP sebagai parameter diagnostik dan prediktor luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS.

Metode. Penelitian uji diagnostik dengan desain potong lintang terhadap 85 anak dengan gejala SIRS berusia 1 bulan sampai dengan 15 tahun dan dirawat di bangsal anak RS.Dr.M.Djamil Padang sejak Juni sampai November 2012. Pemeriksaan hs-CRP dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Data dianalisis dengan SPSS serta dilakukan uji diagnostik. Baku emas sepsis adalah biakan darah.

Hasil. *Cut off point* hs-CRP untuk menentukan sepsis adalah 15,55 ng/ml, (sensitivitas 90,9% dan spesifisitas 53,8%). Kadar rata-rata hs-CRP meningkat sesuai dengan beratnya penyakit.

Kesimpulan. *High sensitivity C-reactive protein* dapat dijadikan sebagai parameter diagnostik sepsis pada pasien SIRS dengan *cut off point* 15,55 ng/ml, serta dapat dipakai sebagai prediktor luaran sepsis.

Sari Pediatri 2014;16(4):278-83.

Kata kunci: *high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)*, *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*, sepsis, anak.

Alamat korespondensi:

Dr. Sofni Sarmen, Sp.A. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit
Dr. M. Djamil Padang. Jl Perintis Kemerdekaan. Padang. E-mail:
sofnisarmen@yahoo.co.id

Sepsis merupakan masalah kesehatan utama pada anak karena menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Apabila organisme patogen seperti bakteri masuk ke dalam

tubuh, eliminasi tidak efektif karena terjadi kegagalan mekanisme pertahanan tubuh secara umum sehingga akan menyebabkan *systemic inflammatory response syndrome*.¹⁻³ Sepsis dapat berkembang menjadi sepsis berat, syok septik, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), dan kematian.^{4,5} Diagnosis pasti sepsis ditegakkan dengan penemuan bakteri pada kultur darah. Gejala klinis sepsis sering tidak spesifik, sedangkan hasil pemeriksaan kultur yang merupakan baku emas dalam penegakan diagnosis sepsis sensitifitasnya masih rendah (30%-50%) dan membutuhkan waktu 48-72 jam. Hal ini menyebabkan terjadi *overdiagnosis* dan *overtreatment* antibiotik. Bahkan, keterlambatan tata laksana akan meningkatkan lama rawat di rumah sakit, biaya, dan risiko infeksi nosokomial.⁵

Systemic inflammatory response syndrome merupakan kaskade inflamasi yang diawali oleh respon *host* terhadap faktor infeksi dan bukan infeksi.^{4,5} Pada infeksi bakteri, terjadi pelepasan sitokin inflamasi, seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *Interleukin* (IL)-1 β , IL-8, dan IL-6,⁶ yang akan mencetuskan produksi *C-reactive protein* oleh hepatosit yang dapat ditemukan dalam darah.⁷⁻⁹ *C-reactive protein* berperan penting pada respon imun *innate* dan telah dikenal merupakan salah satu petanda inflamasi. Individu tanpa inflamasi biasanya memiliki kadar CRP <1 mg/L, kadar CRP bisa meningkat sampai 100 kali lipat nilai normal pada kasus inflamasi akut, seperti infeksi, trauma, keganasan dan pembedahan.^{4,9,10} Hal ini dapat dipakai sebagai pertanda adanya infeksi pada anak yang menderita SIRS tanpa riwayat trauma dan pembedahan.

High sensitivity C-reactive protein merupakan metode yang sangat sensitif untuk mengukur CRP sehingga dapat mendeteksi CRP lebih awal pada SIRS yang disebabkan oleh infeksi bakteri (sepsis).¹⁰ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranannya hs-CRP sebagai parameter diagnostik dan prediktor luaran sepsis pada anak yang menderita SIRS.

Metode

Penelitian uji diagnostik dengan desain potong lintang, pengamatan klinis sampel penelitian saat masuk sampai pulang dari rumah sakit. Penelitian dilakukan pada bulan Juni-November 2012 di bangsal rawat inap bagian anak RS Dr. M. Djamil Padang.

Subjek penelitian adalah anak usia 1 bulan-15

tahun yang menderita SIRS. Diagnosis ditegakkan apabila terdapat dua atau lebih kriteria (suhu tubuh inti >38,5°C atau <36°C, takikardi/ bradikardi, takipnue, leukopeni/ leukositosis). Salah satu kriteria tersebut adalah harus terdapat perubahan suhu tubuh atau hitung leukosit yang abnormal.²

Subjek tidak diikutsertakan dalam penelitian apabila menderita penyakit keganasan (limfoma, karsinoma, sarkoma, leukemia), trauma (pembedahan, luka bakar, fraktur), nekrosis (*tumor embolization*, pankreatitis akut), penyakit inflamasi (*Juvenile chronic arthritis*, *ankylosing spondylitis*, *psoriatic arthritis*, *systemic vasculitis*, *polymyalgia rheumatic*, *Reiter disease*, *Crohn disease*, *familial mediterranean fever*, *infark myocardial*), penyakit lain yang dapat memengaruhi kadar CRP (*systemic lupus erythematosus*, skleroderma, dermatomiositis, *ulcerative colitis*, *Graft-versus-host disease*), mendapatkan vaksinasi 5 hari sebelumnya, telah mendapatkan antibiotik sebelumnya, dicurigai terinfeksi virus, serta anak yang pulang dalam rawatan atas permintaan sendiri. Pemilihan subjek dilakukan dengan metode random blok. Jumlah subjek 85 pasien, dihitung berdasarkan rumus sampel untuk estimasi proporsi suatu populasi.

Penelitian diawali dengan mendeteksi seluruh pasien SIRS yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan pengambilan sampel darah saat masuk RS (hari 1), 3 ml untuk pemeriksaan hs-CRP dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) dengan alat ukur *The Quantikine human hs-CRP immunoassay* dengan sensitivitas 0,01 ng/ml dan 2 ml untuk kultur bakteri darah dengan media Bactec plus.

Laboratorium yang digunakan adalah laboratorium biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Kemudian dilakukan observasi derajat klinis sampai pasien pulang dari RS. Persetujuan etik diperoleh dari komite etik RS Dr M Djamil Padang.

Data diolah dengan menggunakan program SPSS 15. Sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN) didapatkan dengan membandingkan hasil hs-CRP dengan kultur bakteri darah sebagai baku emas sepsis. Seluruh hasil hs-CRP dimasukkan ke dalam kurva *receiver operating characteristic* (ROC) untuk mencari nilai titik potong nilai hs-CRP yang paling baik. Data disajikan dalam bentuk tekstular dan tabular.

Hasil

Terdapat 85 orang anak yang memenuhi kriteria penelitian. Jumlah anak perempuan hampir sama dengan anak laki-laki, usia terbanyak >1-5 tahun (30,6%) (Tabel 1).

Pada pasien yang terbukti sepsis didapatkan kadar hs-CRP lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kultur bakteri darah ($p=0,000$) (Tabel 3). Sensitivitas hs-CRP untuk sepsis adalah 97%, spesifisitas 38,5 %, nilai duga positif (NDP) 50% dan nilai duga negatif (NDN) 95,2% (Tabel 4).

Tabel 1. Kriteria SIRS menurut golongan umur²

Usia	Frekuensi laju nadi (x/menit)		Frekuensi nafas (x/menit)	Jumlah leukosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
	Takikardi	Bradikardi		
0-7 hari	>180	<100	>50	>34
7-30 hari	>180	<100	>40	>19,5 atau <5
1-12 bulan	>180	<90	>34	>17,5 atau <5
1-5 tahun	>140	NA	>22	>15,5 atau <6
6-12 tahun	>130	NA	>18	>13,5 atau <4,5
13-18 tahun	>110	NA	>14	>11 atau <4,5

Suhu tubuh $>38,5^\circ\text{C}$ atau $<36^\circ\text{C}$

NA= *not applicable*

Tabel 2. Karakteristik pasien

Karakteristik	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	41	48,2
Perempuan	44	51,8
Kelompok usia		
1 bulan – 1 tahun	25	29,4
>1 – 1 tahun	26	30,6
>5 – 10 tahun	18	21,2
>10 – 15 tahun	16	18,8

Usia, rerata (SD) bulan: 53,5 (50,7)

Cut off point hs-CRP untuk menentukan sepsis 15,55 ng/mL, dengan sensitivitas 90,9% dan spesifisitas 53,8% (Tabel 5). Terlihat titik yang terjauh dari garis diagonal menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas hs-CRP yang paling tinggi untuk menentukan sepsis (Gambar 1). Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik kadar hs-CRP rerata anak yang mengalami unproven sepsis, sepsis, sepsis berat, syok sepsis dan meninggal. Kadar hs-CRP rata-rata tertinggi ditemukan pada sepsis berat, yaitu 19,00 (4,59) ng/mL (Tabel 6).

Tabel 3. Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan kultur bakteri darah

Kultur bakteri darah	n	Hs-CRP, (SD) ng/mL	p
Positif	33	19,47 (3,019)	0,000
Negatif	52	13,30 (7,877)	

Tabel 4. Uji diagnostik hs-CRP berdasarkan baku emas kultur bakteri darah

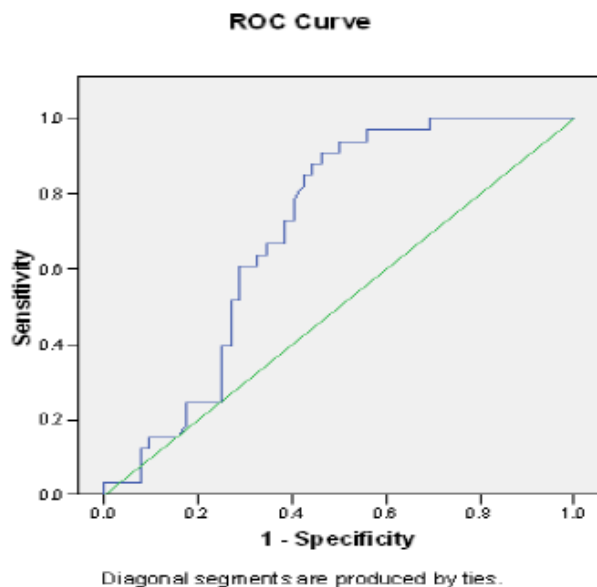
Hs-CRP	Kultur bakteri darah		Total
	Positif	Negatif	
Positif	32	32	64
Negatif	1	20	21
Total	33	52	85

Tabel 5. *Cut off point* kadar hs-CRP

Nilai asumsi hs-CRP ng/mL	Sensitivitas (%)	Spesifitas (%)	Kappa
6,85	100	26,9	0,222
7,87	100	28,8	0,239
8,07	100	30,8	0,257
9,15	97	34,6	0,267
11,84	97	44,2	0,357
12,13	97	44,2	0,357
14,78	93,9	50	0,388
15,55	90,9	53,8	0,401
16,83	84,8	53,8	0,350
17,39	87,9	55,8	0,395
18,79	84,8	57,7	0,389
19,65	81,8	59,6	0,383
20,97	60,6	71,2	0,314
21,06	51,1	73,1	0,249

Tabel 6. Kadar hs-CRP rata-rata berdasarkan luaran derajat klinis

Luaran derajat klinis	n	Hs-CRP, Rerata (SD) ng/mL	p
<i>Unproven</i> sepsis	23	10,28 (8,26)	0,000
Sepsis	24	16,87 (6,00)	
Sepsis berat	12	19,00 (4,59)	
Syok septik	3	18,55 (4,79)	
Meninggal	23	18,18 (5,56)	



Gambar 1. Kurva ROC hs-CRP

Pembahasan

Jumlah anak yang mengalami sepsis berdasarkan kadar hs-CRP lebih banyak dibandingkan berdasarkan kultur bakteri darah. Hal tersebut sama dengan hasil penelitian Stolz dkk¹¹ tentang sepsis yang disebabkan oleh bakteri. Jumlah anak yang mengalami sepsis berdasarkan kadar hs-CRP lebih banyak dibandingkan kultur darah. Spesifisitas hs-CRP yang rendah mungkin disebabkan karena kultur yang dilakukan hanya kultur bakteri darah saja sehingga tidak dapat menghindarkan kemungkinan virus dan jamur sebagai penyebab sepsis, walaupun pada penelitian ini menggunakan metode *Bactec* yang memiliki sensitifitas hampir 80%.

Bactec Peds plus merupakan media biakan darah yang diperkaya oleh *Soybean-Casein Digest broth* dengan CO₂ dan merupakan media biakan darah aerobik. Prinsip pemeriksaan *Bactec* ini adalah meningkatnya fluoresensi sensor vial karena kadar CO₂ yang tinggi yang dihasilkan oleh kuman aerob. *Bactec Peds plus* mengandung resin yang berfungsi menetralkan anti-

kroba dalam sampel darah, tetapi resin ini tidak adekuat menetralkan antimikroba Imipenem-Cilastatin.¹²

Cut off point hs-CRP untuk menetapkan sepsis adalah 15,55 ng/ml. Hasil tersebut lebih rendah dibandingkan dengan penelitian Grenc dkk¹³ yang mendapatkan *cut off point* CRP 17 mg/L pada anak dan bayi yang mengalami sakit berat. Pada penelitian lainnya, Galetto dkk¹⁴ mendapatkan *cut off point* 40 mg/dL pada anak yang mengalami infeksi berat dengan gejala demam.

Sensitivitas hs-CRP penelitian kami lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Grenc yang mendapatkan sensitivitas hs-CRP 83%, spesifisitas 75%, NDP 31%, dan NDN 97%¹³ dan penelitian Galetto yang mendapatkan sensitivitas hs-CRP 79%, spesifisitas 79%, NDP 61%, dan NDN 90%.¹⁴

Sensitivitas dan spesifisitas hs-CRP yang bervariasi dapat disebabkan oleh perbedaan *cut off point* hs-CRP rata-rata yang diambil untuk menetapkan sepsis. Untuk membedakan infeksi bakteri, virus, dan keadaan inflamasi non infeksi, CRP saja kurang spesifik sehingga sering dikombinasikan dengan biomarker lainnya sebagai penunjang untuk menegaskan diagnosis sepsis.¹⁰ Kombinasi Interleukin-6 dengan CRP untuk diagnosis dini infeksi pada anak, memiliki sensitivitas 94% dan spesifisitas 94%.^{5,15}

Kadar hs-CRP rata-rata tertinggi didapatkan pada sepsis berat dengan perbedaan pada kelompok unprovent sepsis, sepsis, sepsis berat, dan meninggal. Hal tersebut hampir sama dengan penelitian Pullian dkk¹⁶ yang melaporkan bahwa kadar CRP pada pasien yang mengalami infeksi bakteri berat adalah 9,7 mg/L dan ringan adalah 1mg/L dengan perbedaan yang bermakna. Kadar CRP akan meningkat dalam 6 jam di dalam serum apabila terjadi proses inflamasi akut. Kadar CRP dalam plasma dapat meningkat dua kali lipat, sekurangnya setiap 8 jam dan mencapai puncaknya setelah kira-kira 50 jam. Setelah pengobatan yang efektif dan rangsangan inflamasi hilang maka kadar CRP akan turun secepatnya.^{4, 17}

Kesimpulan

High sensitivity C-reactive protein dapat dijadikan sebagai parameter diagnostik sepsis pada pasien SIRS dengan *cut off point* 15,55 ng/mL, dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Kadar rata-rata hs-CRP saat masuk RS pada anak yang menderita SIRS sesuai

dengan beratnya derajat klinis akhir rawatan, sehingga dapat dipakai sebagai prediktor luaran sepsis.

Ucapan terimakasih

Terimakasih disampaikan kepada Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak FK UNAND, Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNAND RS Dr M Djamil Padang, seluruh staf Ilmu Kesehatan Anak FK UNAND, dan teman sejawat yang telah berpartisipasi dalam pelaksanaan penelitian kami.

Daftar pustaka

1. Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatr* 2009;25:1-6.
2. Goldstein B, Giroir, Randolph A, The Members of the International consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(Suppl 3): 2-8.
3. Short MA. Linking the sepsis triad of inflammation, coagulation, and suppressed fibrinolysis to infants. *Adv Neonatal Care* 2004;5:258-73.
4. Enrione MA, Powell KR. Sepsis, septic shock, and systemic inflammatory response syndrome. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-18. Philadelphia:Saunders; 2007.h.1094-9.
5. Thomas NJ, Tamburro RF, Hall MW, Rajasekaran S, Venglarcik JS. Bacterial sepsis and mechanisms of microbial pathogenesis. Dalam: Nichols DG, penyunting. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*. Edisi ke-4. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. h.477-88.
6. Ventetuolo CE, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin chest med J* 2008:h.591-603.
7. Pavare J, Grope I, Eihvalde L, Gardovska D. Diagnostic markers for identifying sepsis in patients with *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS): A Prospective Study. *The Open Pediatr Med J* 2009;3:1-7.
8. Castellheim A, Brekke O-L, Espevik S T, Harboe M, Mollnes T. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *J Imuno* 2009;69:479-91.
9. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric

- sepsis and septic shock. *Expert Rev. Anti Infect. Ther* 2011;9:71–9.
10. Human high sensitivity C-Reactive protein (hs-CRP) ELISA Kit. Diakses tanggal 4 Februari 2012. Didapat dari : <http://www.Hs CRP>.
 11. Stolz D, Stulz A, Muller B, Gratwohl A, Tamm M. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-Reactive Protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest*.2007;132:504-14.
 12. Bactec Ped Plus Catalog. Diakses tanggal 08 Februari 2011 Didapat dari: www.bactec.com.
 13. Grenc MG, Ihan A, Arnol MP, Kopitar AN, Stopar TG, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. *Int Care Med J* 2009;35:1950–58.
 14. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-Reactive Protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *AAP J* 2003;112:1054-60.
 15. Carcillo JA, Planquois JM, Goldstein B. Early markers of infection and sepsis in newborns and children. *Adv Sepsis* 2006;5:118-25.
 16. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. M. Cronan undetectable serious bacterial infection C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatr J* 2001;108:1275.
 17. Puopolo KM. Bacterial and fungal infections. Dalam: Cloherty JP, Stark AR, penyunting. *Manual of neonatal care*. Edisi ke-5. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.h.287-312.