

**KORELASI ANTARA MIKROALBUMINURIA DENGAN C-REACTIVE
PROTEIN PADA PASIEN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE
SYNDROME (SIRS) DI UNIT PERAWATAN INTENSIF**

***THE CORRELATION BETWEEN MICROALBUMINURIA AND C-REACTIVE
PROTEIN IN PATIENTS WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE
SYNDROME (SIRS) IN THE INTENSIVE CARE UNIT.***

USMAN B



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**KORELASI ANTARA MIKROALBUMINURIA DENGAN C-
REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN SYSTEMIC INFLAMMATORY
RESPONSE SYNDROME (SIRS) DI UNIT PERAWATAN INTENSIF**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan diajukan oleh

U S M A N B

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

TESIS

KORELASI ANTARA MIKROALBUMINURIA DENGAN C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS) DI UNIT PERAWATAN INTENSIF

Disusun dan diajukan oleh :

USMAN B

Nomor Pokok : P1507211054

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 25 November 2013
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV

Ketua

Ketua Program Studi Biomedik

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KIC-KMN

Anggota

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Ir. Mursalim

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Usman B
No.Stambuk : P1507211054
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
FK.UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 November 2013

Yang menyatakan

Usman B

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala* atas rahmat, petunjuk dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Program Pascasarjana / PPDS Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih yang tidak terhingga kepada pihak-pihak yang telah membimbing, memberi dorongan motivasi dan memberikan bantuan moril dan materi. Ungkapan terima kasih dan rasa hormat penulis haturkan kepada :

1. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC-KAKV, selaku pembimbing kami sekaligus sebagai selaku Kepala Program Studi Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif FK UNHAS yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KIC-KMN selaku pembimbing kami yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

3. Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV selaku pembimbing kami yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
4. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP,KMN, Kepala Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberi kesempatan yang luas dalam menyelesaikan karya ini.
5. Dr.dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K), selaku pembimbing metodologi yang tidak pernah jemu memberi arahan pada karya tulis ini.
6. Kepala Instalasi Laboratorium RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kerjasamanya selama menjalankan penelitian ini.
7. Seluruh konsulen di Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS yang mendukung dan membimbing penulis selama studi.
8. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Program Pascasarjana / PPDS Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif Universitas Hasanuddin.
9. Direktur RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur rumah sakit jejaring yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, perawatan intensif dan manajemen nyeri.

10. Semua sejawat residen PPDS Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif FK UNHAS yang selama ini memberi dukungan dan bantuan yang ikhlas terhadap penelitian ini.
11. Kepada Bapak dan Ibu penulis, serta kakak, penulis haturkan segala hormat dan terima kasih atas segala kasih sayang, dukungan, dan doa-doanya yang tulus dan tanpa henti.
12. Istriku tercinta Nani Susilawati, S.Kep,Ns dan anakku tersayang Rezky Fadhilah atas kesabaran, pengertian dan dukungan selama penulis mengikuti pendidikan.

Akhirnya penulis berharap semoga karya ini bermanfaat dan menjadi motivasi untuk rekan sejawat meneliti dan menyempurnakan tema ini lebih lanjut. Penulis juga menyadari karya ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mohon maaf bila terdapat banyak kekeliruan dan segala yang tidak berkenan pada karya ini, dan mengharapkan saran serta kritikan yang membangun untuk kesempurnaan karya tulis ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada semua pihak yang telah mendidik dan membantu penulis selama pendidikan hingga karya tulis ini selesai.

Makassar, November 2013

Usman B

ABSTRAK

USMAN B. *Korelasi antara Mikroalbuminuria dengan C Reactive Protein pada Pasien Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) di Unit Perawatan Intensif* (dibimbing oleh **Syafri Kamsul Arif** dan **A. Husni Tantra**)

Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi mikroalbuminuria dan CRP pada pasien *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)* supaya prognosis dan penatalaksanaan SIRS dapat segera dilakukan sejak dini.

Penelitian ini dilakukan pada 54 pasien yang termasuk kategori SIRS yang dirawat di *Intensif Care Unit (ICU)*. Pengambilan sampel mikroalbuminuria dan CRP dilakukan pada hari kedua perawatan di ICU, kemudian sampel diperiksa di laboratorium. Desain penelitian ini adalah cross sectional. Data dianalisis dengan menggunakan uji korelasi Pearson dan uji Spearman. Korelasi signifikan jika $p < 0,001$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa korelasi yang signifikan antara kadar mikroalbuminuria dan kadar CRP, yakni $r = 0,97$ dan $p = 0,000$. Penelitian ini menyimpulkan adanya korelasi positif antara kadar mikroalbuminuria dan kadar CRP pada pasien SIRS di ICU.

Kata kunci : SIRS, CRP, Mikroalbuminuria, ICU

ABSTRACT

USMAN B. *The Correlation between Micro-albuminuria and C-reactive Protein in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Intensive Care Unit* (supervised by **Syafri Kamsul Arif** and **A. Husni Tanra**).

The study aims to investigate correlation between micro-albuminuria and CRP in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) so that the prognosis and treatment of SIRS may be initiated earlier. To date, no markers with high accuracy available to diagnose sepsis but expert argue that if C-Reactive protein (CRP) is combined with other markers, higher sensitivity may be obtained.

This cross-sectional study was carried out to 54 patient included in the category of SIRS treated in the intensive care unit (ICU). The micro-albuminuria and CRP samples were taken on the second day in ICU. They were examined in the laboratory and the data were analysed with Pearson correlation and Spearman test. The correlation is significant when $p < 0.000$.

The study indicates a significant correlation between the level of micro-albuminuria and CRP level with $r = 0.97$ and $p = 0.000$. The study concludes that there is a positive significant correlation between the micro-albuminuria and the CRP level of the SIRS patients in the ICU.

Keyword : SIRS, CRP, Micro-albuminuria, ICU

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Pengesahan	i
Pernyataan Keaslian Tesis	ii
PRAKATA	iii
ABSTRAK	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	6
B. Kaskade SIRS	7
C. Mediator Inflamasi	11
D. Mikroalbuminuria	20
E. CRP	22

	F. Kerangka Teori	29
BAB III	KERANGKA KONSEP	30
BAB IV	METODE PENELITIAN	31
	A. Desain Penelitian	31
	B. Tempat dan Waktu Penelitian	31
	C. Populasi dan Sampel Penelitian	31
	D. Kriteria Inklusi danEksklusi	32
	E. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clearance</i>) ...	33
	F. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	34
	G. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	35
	H. Pengolahan dan Analisis Data	37
	I. Personalia Penelitian	37
	J. Skema Alur Penelitian.....	38
BAB V	HASIL PENELITIAN	39
	A. Karakteristik Subyek Penelitian	39
	B. Korelasi antara Kadar Mikroalbuminuria dan Kadar CRP	39
BAB VI	PEMBAHASAN	42
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	46
	DAFTAR PUSTAKA	47
	LAMPIRAN-LAMPIRAN	50

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Karakteristik subyek dan hasil penelitian.....	40
2.	Korelasi antara mikroalbuminuria dengan CRP	40
3.	Korelasi antara mikroalbuminuria dengan CRP	40

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Diagram tebar hubungan antara variabel	41

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Pernyataan persetujuan pasien	50
2.	Lembar pengumpulan data/pengamatan	51
3.	Contoh surat	54

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) adalah proses inflamasi dengan intensitas yang tinggi yang berlangsung secara sistemik. Proses ini disebabkan oleh berbagai faktor infeksi maupun non infeksi, termasuk trauma dan operasi. SIRS yang disertai adanya infeksi disebut sepsis dengan tingkat mortalitas 16 %, sedangkan sepsis yang disertai disfungsi berbagai organ disebut sepsis berat dengan tingkat mortalitas 40 %. Bilamana disertai tanda-tanda syok disebut syok sepsis dengan angka mortalitas hingga 80 % (Martin dkk., 2003).

Meskipun mekanisme terjadinya kegagalan berbagai sistem organ seperti paru, hati, ginjal, dan berbagai organ vital lainnya yang disebabkan oleh SIRS belum sepenuhnya jelas, tetapi diyakini bahwa kegagalan berbagai organ pascatrauma dan tindakan operasi adalah akibat dari reaksi inflamasi sistemik dengan aktivasi dari leukosit dan pelepasan radikal bebas serta berbagai mediator proinflamasi lainnya. Identifikasi secara dini dan pemahaman yang baik tentang proses inflamasi yang terjadi pada SIRS sangatlah penting agar intervensi yang akurat dapat segera dilakukan mengingat biaya perawatan di Intensive Care Unit (ICU) yang sangat tinggi (Pallister dkk., 2007).

Saat ini penelitian tentang SIRS terus dikembangkan baik secara klinik maupun laboratorium. Secara laboratorium dengan menggunakan dipstick test bisa mendeteksi keberadaan mikroalbuminuria (30-300 µg/dl). Pada SIRS terjadi kerusakan kapiler sistemik, sehingga permeabilitas meningkat dan terjadi perpindahan cairan dan albumin dari intravaskuler ke interstitial (Adid dkk, 2001). Semakin tinggi kadar mikroalbuminuria yang ditemukan menandakan adanya kebocoran kapiler sistemik yang semakin berat pada pasien SIRS. Trauma dan operasi merupakan bagian dari penyebab inflamasi (Gosling dkk., 2003).

C-Reactive Protein (CRP) adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam darah normal yang kadarnya akan meningkat bila terjadi proses inflamasi. CRP telah digunakan sebagai penanda inflamasi akut, diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap kerusakan jaringan dan infeksi. Kadar CRP pada plasma telah dilaporkan berhubungan paralel dengan beratnya infeksi dan sepsis. Kadar CRP sangat sensitif terhadap inflamasi sehingga telah banyak digunakan sebagai penanda sepsis. CRP diinduksi oleh sitokin proinflamasi antara lain Interleukin-1(IL-1), Interleukin-6 (IL-6), *Tumour Necrosis Factor* (TNF α), Interleukin-18 (IL-18) dan lain-lain. Beberapa penelitian menunjukkan sensitifitas CRP untuk mendiagnosa sepsis adalah 75%. Selama ini CRP digunakan untuk membedakan progresifitas sepsis, sepsis berat, syok sepsis dan gagal organ multipel yaitu semakin tinggi kadar CRP makin berat progresifitas sepsis. Sampai saat ini belum ditemukan penanda untuk diagnosa sepsis

yang memiliki akurasi yang tinggi, tetapi para ahli berpendapat jika CRP digabungkan dengan penanda yang lain mungkin didapatkan sensitifitas yang lebih tinggi (Machado dkk., 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Shivanda nayak dkk. (2006) menyatakan peningkatan asam sialik serum dan mikroalbuminuria berhubungan dengan keberadaan komplikasi mikrovaskuler pada diabetes nefropati, retinopati dan komplikasi kardivaskuler.

Penelitian lain oleh Ghosh dkk. (2003) menunjukkan hubungan antara mikroalbuminuria pada pasien dengan *Infark miocard* (IM) dan stroke iskemik. Pada pasien ini diteliti mikroalbuminuria pada hari I, hari IV, dan hari VII. Pada 30 pasien dengan *infark miokard*, 27 (90%) pasien ditemukan mikroalbuminuria. 25 (92%) dari pasien tersebut yang diobservasi menunjukkan perbaikan mikroalbuminuria sejalan dengan perbaikan gejala klinis dan perbaikan *ejection fraction* (EF). Penelitian ini menjelaskan bahwa mikroalbuminuria sebagai petanda prognostik tambahan. Pada pasien dengan stroke iskemik terdapat 20 pasien yang diteliti, 16(60%) dari pasien tersebut menunjukkan mikroalbuminuria yang signifikan, dari 16 pasien tersebut, 13 (82%) menunjukkan perbaikan mikroalbuminuria (Ghosh dkk., 2003).

Hasanuddin. (2008) meneliti tentang mikroalbuminuria sebagai prediksi luaran pada pasien SIRS pascaoperasi di Unit Perawatan Intensif R.S Wahidin Sudirohusodo. Didapatkan bahwa mikroalbuminuria dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk memprediksi hasil luaran

(outcome) pada pasien pasca operasi yang mengalami SIRS di Unit Perawatan Intensif.

Sehubungan dengan ini, peneliti tertarik untuk meneliti apakah ada korelasi antara mikroalbuminuria dan CRP pada pasien SIRS di unit perawatan intensif RS Wahidin Sudirohusodo.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan rumusan masalah sebagai berikut :

Apakah terdapat korelasi antara mikroalbuminuria dan CRP pada pasien SIRS yang dirawat di ICU?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar mikroalbuminuria dengan CRP pada pasien SIRS yang dirawat di ICU.

2. Tujuan khusus

- a. Mengukur kadar mikroalbuminuria dan CRP pada pasien SIRS yang dirawat di ICU
- b. Menilai korelasi mikroalbuminuria dan CRP pada pasien SIRS yang dirawat di ICU.

D. Hipotesa Penelitian

Terdapat korelasi positif antara mikroalbuminuria dengan CRP pada pasien SIRS yang dirawat di ICU. Semakin tinggi kadar mikroalbuminuria akan diikuti peningkatan CRP.

E. Manfaat Penelitian

1. Mengetahui korelasi antara kadar mikroalbuminuria dan CRP pada pasien SIRS yang dirawat di ICU sehingga prognosis SIRS dapat diramalkan dan tindakan dapat segera dilakukan untuk menyelamatkan jiwa penderita.
2. Pemeriksaan kadar mikroalbuminuria dan CRP merupakan pemeriksaan yang mudah dan murah dan dapat dilakukan segera untuk penatalaksanaan SIRS sejak dini.
3. Memberikan informasi ilmiah tentang peranan kadar mikroalbuminuria dan CRP pada pasien SIRS.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Systemic Inflammatory Respon Syndrome (SIRS)

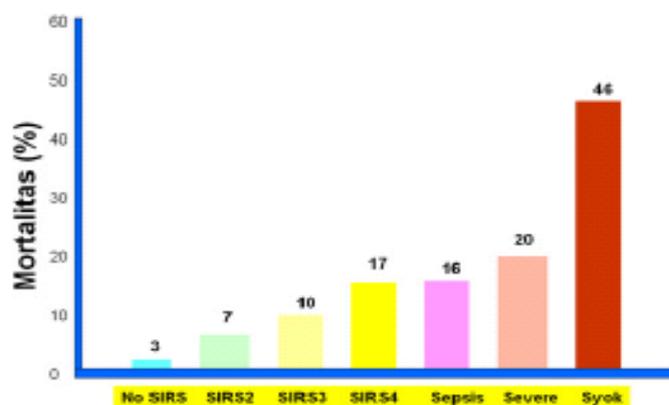
Pada tahun 1992, American College of Chest Physician (ACCP) dan Society Ciritical Care Medicine (SCCM) mendefinisikan SIRS sebagai proses inflamasi dengan intensitas yang tinggi yang berlangsung secara sistemik. Proses ini disebabkan oleh berbagai faktor infeksi dan non infeksi, termasuk trauma dan operasi. Kriteria SIRS bila ditemukan 2 atau lebih gejala berikut (Stephen dkk., 2001) :

1. Suhu $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Denyut Jantung > 90 kali/menit
3. Pernafasan > 20 kali/menit, $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
4. Leukosit > 12.000 atau $< 4000/\text{mm}^3$, $>10\%$ bentuk muda

SIRS secara kilinik terpisah dan berbeda dari sepsis, sepsis berat dan syok sepsis. Masing-masing kondisi memiliki kriteria diagnosis unik yang berbeda. Peralihan penting dari SIRS ke sepsis menurut definisi adalah karena adanya patogen yang teridentifikasi, sehingga gejala klinik SIRS adalah sama dengan sepsis tanpa adanya infeksi. Perjalanan dari SIRS ke sepsis secara garis lurus seiring dengan peningkatan mortalitasnya, seperti grafik di bawah ini (Martin dkk., 2003).

SIRS akan menyebabkan gangguan mikrosirkulasi, perfusi organ dan akhirnya secara sekunder menyebabkan disfungsi organ. Disfungsi

sekunder ini terjadi bukan karena hasil primer, tetapi oleh karena respon inflamasi sistemik dari organisme yang autoagresif terhadap proses primer. SIRS tanpa terapi intervensi akan menyebabkan Multiple Systemic Organ Failure (MSOF) dan kematian. Perkembangan SIRS yang non-infeksi biasanya mengarah pada sepsis (Tslotou dkk., 2005).



Gambar 1. Mortalitas meningkat dengan bertambahnya jumlah SIRS dan keparahan proses penyakit. Dikutip dari: Stephen dkk, 2001.

Penyebab dari SIRS yang berkembang jadi sepsis bisa karena gangguan mikrosirkulasi dinding gastrointestinal sehingga terjadi traslokasi bakteri dan endotoksinnya atau adanya invasi mikroorganisme ke jaringan yang rusak (Larosa dkk., 2002).

B. Kaskade Syok SIRS

Selama infeksi sistemik yang berat, respon inflamasi yang berlebihan dipicu oleh produksi sitokin yang berlebihan. Sitokin ini dapat dibagi menjadi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi seperti TNF-alfa, IL-1, IL-6 memicu aktivasi sistem imun dan

pengeluaran sitokin lainnya. Sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL10, IL-13 berfungsi sebagai down regulasi terhadap sintesis sitokin pro-inflamasi (Sharon dkk., 2001).

Pada awal kerusakan jaringan karena trauma ataupun tindakan pembedahan akan menyebabkan respon imun lokal sebagai respon primer dan pada kondisi ini terjadi keseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. Namun bila kerusakan jaringan terus berlanjut dan menetap, mekanisme kontrol lokal gagal maka mediator sitokin pro-inflamasi seperti PAF dan prostaglandin dikeluarkan secara sistemik. Proses ini selanjutnya akan mengaktifasi leukosit yang akan berlekatan dengan endotel dan kemudian menyebabkan kerusakan pada endotel tersebut yang bisa terjadi pada seluruh sistem pembuluh darah (Vincent dkk., 2005).

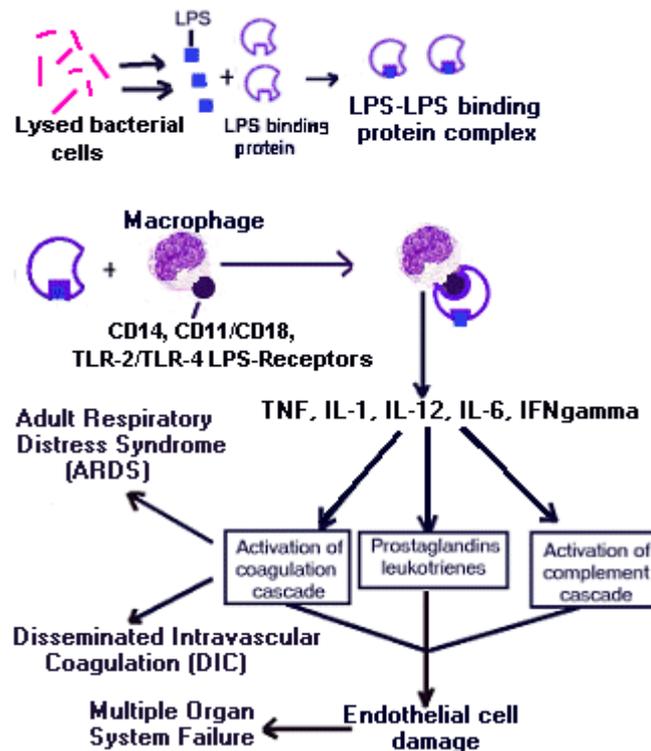
Pembuluh darah vasodilatasi dan leukosit fagosit yaitu neutrofil melekat pada dinding kapiler dalam jumlah besar (Sharon dkk, 2001). Sitokin seperti IL-8 mengaktifkan neutrofil sehingga menyebabkan pelepasan protease dan radikal toksik oksigen ketika masih berada dalam pembuluh darah. Ini merupakan netrofil kimia yang sama untuk membunuh mikroba, akan tetapi sekarang dikeluarkan ke sel endotel vaskuler menuju tempat neutrofil melekat. Hal inilah yang menyebabkan kerusakan pada dinding kapiler dan kebocoran pembuluh darah (Gosling dkk., 2003).

Vasodilatasi yang berlangsung lama dan peningkatan permeabilitas kapiler menyebabkan plasma meninggalkan aliran darah dan memasuki jaringan. Vasodilatasi lama juga memicu penurunan resistensi vaskuler yang akan menyebabkan hipotensi dan penurunan perfusi darah menuju jaringan dan organ (Sharon dkk., 2001)

Pengaktifan jalur koagulasi darah dan pengaturan dari mekanisme antikoagulasi menyebabkan pembentukan serat-serat fibrin di dalam pembuluh darah di seluruh tubuh. Hal ini yang disebut *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Hal ini lama kelamaan akan mengurangi perfusi darah dan oksigen pada jaringan dan organ (Suka dkk., 2006).

Peningkatan permeabilitas kapiler dan kerusakan kapiler pada alveoli paru menyebabkan terjadinya inflamasi akut, edema pulmonary, dan kurangnya pertukaran gas. Hal ini yang disebut *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Stephen dkk., 2001).

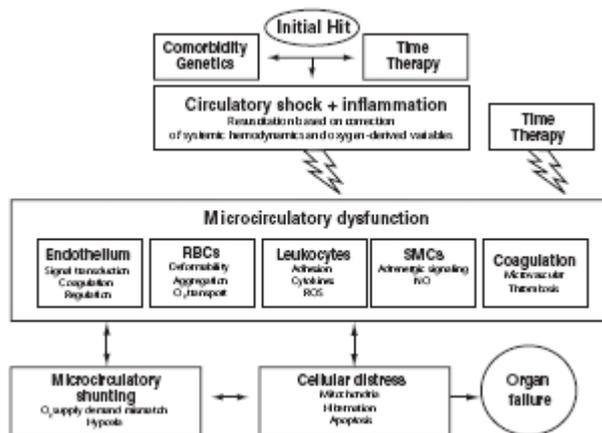
Penurunan perfusi dan kerusakan kapiler pada hati menyebabkan kerusakan fungsi hati dan kegagalan untuk mempertahankan level glukosa darah dalam batas normal. Penurunan perfusi juga memicu kerusakan ginjal dan usus (Sharon dkk, 2001).



Gambar 2. Kaskade SIRS menyebabkan kerusakan endotel.
Dikutip dari: Stephen dkk, 2001

Kombinasi antara hipotensi, hipovolemia, DIC, penurunan perfusi, dan ARDS, memicu keadaan asidosis dan penurunan *Cardiac Output* (CO). Sitokin menginduksi produksi *Nitric Oxide* (NO) yang berlebihan oleh sel otot jantung yang menyebabkan gagal jantung. Kerusakan jaringan semakin berat pada keadaan syok SIRS dimana mitokondria tidak dapat mengambil oksigen dengan efektif tanpa memperhatikan pengiriman oksigen hingga menyebabkan iskemik. Dengan demikian terdapat peningkatan saturasi oksigen vena campur dan juga peningkatan kadar laktat plasma (Suka dkk., 2006).

Apabila semua hal ini terjadi maka dapat menyebabkan *Multiple System Organ Failure* (MSOF) dan kematian. Gambar berikut ini secara skematis menggambarkan kaskade SIRS menyebabkan kegagalan organ.



Gambar 3. Kaskade SIRS menyebabkan kegagalan berbagai organ.

Dikutip dari : Vincent dkk., 2005.

C. Mediator Inflamasi

Sitokin Pro-inflamasi

Sitokin diproduksi oleh beberapa tipe sel yang berbeda dalam kondisi abnormal dan patologik, dan mempunyai efek lokal maupun sistemik. Sitokin umumnya dibagi menjadi sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi, meskipun beberapa sitokin dapat bersifat pro dan anti-inflamasi pada waktu yang berbeda atau pada sel dan jaringan yang berbeda. Beberapa sitokin pro-inflamasi yang penting adalah TNF, IL-1, IL-6, dan IL-8 (Zikrie dkk., 1994).

Selain peran utamanya dalam pengaturan proliferasi dan apoptosis sel, TNF- α juga mengikat dan mengaktifkan netrofil, makrofag, dan limfosit, serta menstimulasi pelepasan sitokin pro-inflamasi lainnya dan protein fase akut. TNF- α bekerja dengan menyatukan dua reseptor TNF yang berbeda (TNFR-1 dan TNFR-2) . perangsangan TNFR-1 mengacu pada efek klasik TNF, sedangkan perangsangan TNFR-2 memudahkan perlekatan TNF- α dengan reseptor TNFR-1(Zikrie dkk., 2004).

IL-1 mencakup dua protein yang berhubungan IL-1 α dan IL-1 β yang mengaktifkan reseptor yang sama, dengan demikian mempunyai reaksi biologik yang serupa. Keseluruhan aktivitas IL-1 serupa dengan TNF- α meskipun IL-1 umumnya mendatangkan efek serius yang cukup kecil. Kedua sitokin ini bekerja bersama untuk memberikan hasil yang lebih baik dibanding jika sitokin ini bekerja sendiri (Gosling dkk., 2003).

IL-6 dilepaskan dalam jumlah besar di bawah pengaruh TNF- α dan IL-1, dan berpengaruh dalam stimulasi pelepasan protein fase akut, seperti C-reaktif protein (CRP) oleh hati. IL-6 juga menginduksi pertumbuhan sel B dan diferensiasi sel T, dan telah diimplikasikan pada depresi miokardium seperti yang terlihat pada syok septik. Tingkat IL-6 berhubungan lebih dekat dibandingkan sitokin lainnya dengan keparahan dan akibat syok septik (Sharon dkk., 2001).

IL-8 dilepaskan utamanya oleh stimulasi TNF- α dan IL-1. Peran utamanya yaitu sebagai kemokin, yaitu membawa sel-sel inflamasi ke

tempat luka. IL-8 meningkatkan pengambilan dan aktivasi leukosit, peningkatan pengaturan molekul adhesi dan meningkatkan degranulasi (Gosling dkk., 2003).

Sitokin Anti-inflamasi

Sitokin anti-inflamasi dilepaskan di sepanjang sitokin pro-inflamasi untuk mengatur respons inflamasi. IL-10 disintesis oleh monosit, makrofag, sel T dan sel B. IL-10 menghambat pelepasan TNF, IL-1, IL-6, dan menekan aktivitas koagulasi monosit. Reseptor TNF yang dapat larut muncul pada pasien sepsis dan berikatan dengan TNF, reaksi ini untuk membatasi aktivitas TNF. Reseptor antagonis IL-1 (IL-1 ra) adalah penghambat kompetitif reseptor IL-1 dan diproduksi oleh monosit sepsis activated dan sel polimorfonuklear (Sharon dkk., 2001).

Mediator Lainnya

Kebanyakan mediator sepsis lainnya dipengaruhi oleh perkembangan atau kontrol dari respons septik. Beberapa agen penting yaitu *Platelet Activating Factor* (PAF), Interferon (IFN)- γ , IL-4, Faktor penghambat makrofag, protein *high mobility group* (HMG), *transforming growth factor* (TGF)- β , metabolit asam arachidonat, oksigen reaktif, nitrat oksida, dan molekul adhesi sel (Sharon dkk., 2001)

Tabel 1. Mediator Pro-inflamasi dan Anti-inflamasi pada Sepsis

Mediator Pro-Inflamasi	Mediator Anti-Inflamasi
TNF- α	Antagonis reseptor IL-1
IL-1 β	Antagonis
IL-6(yang dilepas dari makrofag aktif)	IL-4
IL-8	
PAF	IL-10
Leukotrien	
Thromboxane	

Dikutip dari : Vincent dkk, 2005.

Kebocoran Kapiler Sistemik

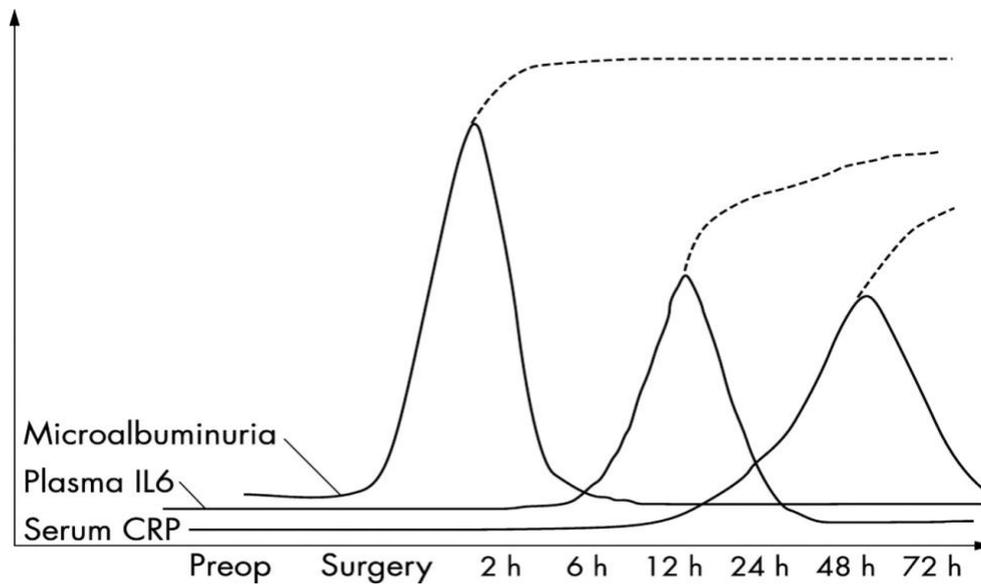
Kerusakan mikrosirkulasi setelah trauma dan operasi akan menyebabkan edem interstitial oleh karena kerusakan permeabilitas kapiler dan pada keadaan sakit berat udem seluler akan menyebabkan berkurangnya aliran darah kapiler (Sharon dkk, 2001). Kebocoran kapiler sistemik menggambarkan respon inflamasi terhadap kerusakan lokal, infeksi, atau iskemia-reperfusion injury. Kebocoran kapiler sistemik ini terjadi beberapa menit setelah terjadi trauma, dan akan meningkat secara proporsional dengan beratnya penyakit. Pada keadaan dimana tidak terjadi komplikasi akan terjadi perbaikan setelah beberapa jam (Gosling dkk., 2001).

Sindrom Kebocoran kapiler sistemik secara klinik ditandai dengan perpindahan dalam jumlah berlebihan cairan dan protein dari intravaskuler ke interstitial sehingga akan disertai dengan hipoalbuminemia, peningkatan volume sel (edema), hipovolemia dan penumpukan cairan di ruang interstitial. Sekalipun mekanisme yang menyebabkan terjadinya inflamasi yang menyebabkan kebocoran kapiler masih belum jelas, namun penelitian terbaru telah menjelaskan respon sel endotel terhadap pelepasan mediator inflamasi (Fleck dkk., 1985). Setelah penelitian secara *in vivo* dengan stimulasi inflamasi secara neurogenik dengan menggunakan substansi P pada sel endotel trakea tikus dengan pengamatan secara *electromicroscopy*, menunjukkan terbentuknya gap inter-endotelial sel pada sel yang mengalami inflamasi. Melalui gap inter-endotel ini protein plasma akan berpindah, dimana yang dominan adalah albumin (Zikrie dkk., 1994). Setiap gram albumin akan berikatan dengan 18 gram cairan isotonic, yang mana menjadi mekanisme yang penting yang menjelaskan retensi cairan dan garam serta oedem interstitial. Normalnya 60% dari albumin tubuh berada di jaringan interstitial, konsentrasi ini meningkat setelah trauma atau sepsis karena kebocoran kapiler (MC Donald dkk., 1999).

Udem interstitial akan menyebabkan gangguan fungsi organ oleh karena keterbatasan aliran darah kapiler, pertukaran gas dan oksigenasi jaringan. Hal ini terutama sangat penting pada paru yang menyebabkan ARDS dan pada ginjal dimana udem interstitial akan meningkatkan

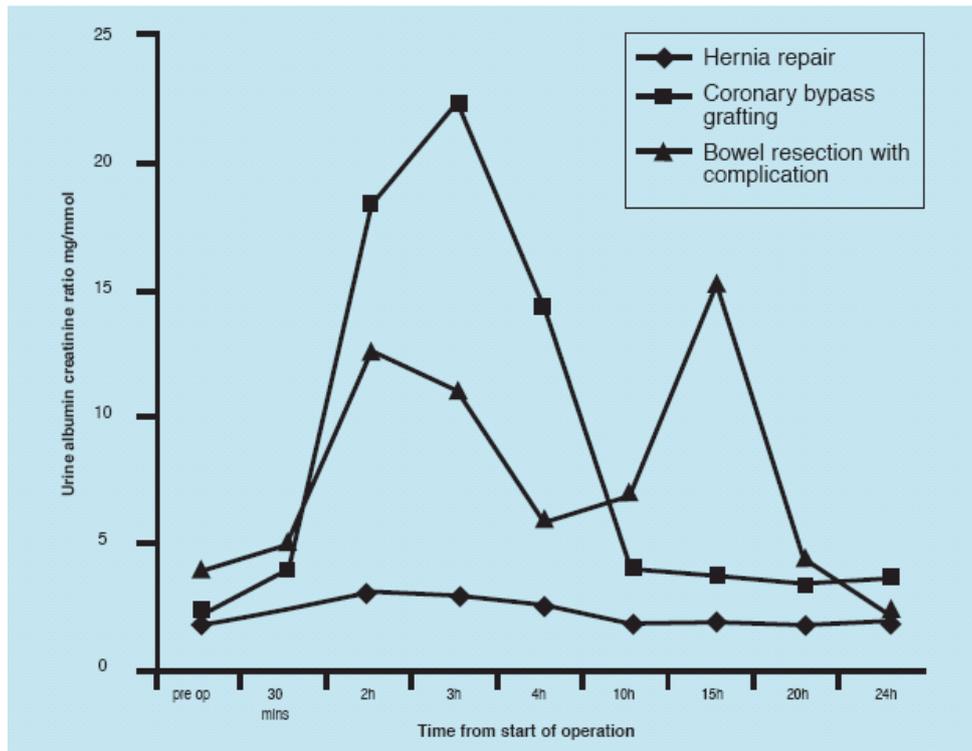
tekanan intra-renal yang akan berlawanan dengan tekanan filtrasi hasil dari jantung. Secara klinik sindrom kebocoran kapiler menggambarkan mekanisme inflamasi yang tidak terkontrol, dan bentuk kebocoran kapiler ini adalah akibat dari respon inflamasi yang berlebihan yang lebih dikenal sebagai SIRS. SIRS biasanya disertai dengan overload, udem, kegagalan berbagai organ dan kematian ketika terjadi kegagalan system homeostatis (Davies dkk., 1997).

Mekanisme konsentrasi dari ginjal yang unik adalah mengekskresikan albumin dalam jumlah kecil (mikroalbuminuria) dapat digunakan sebagai monitor yang sensitif terhadap perubahan permeabilitas kapiler sistemik setelah pembedahan, trauma, luka bakar, iskemia-reperfusi dan berbagai mekanisme inflamasi seperti pankreatitis akut (Gosling dkk., 2000). Suatu penelitian menjelaskan bahwa mikroalbuminuria terjadi dalam beberapa menit setelah terjadinya inflamasi dan secara proporsional meningkat sejalan dengan beratnya penyakit, sehingga berperan sebagai prediktor seperti ARDS setelah trauma, disfungsi pulmoner setelah operasi elektif, infark miokard akut, kegagalan berbagai organ dan kematian di ICU (Davies dkk., 1997). Gambar di bawah ini menunjukkan pola respon terhadap kerusakan permeabilitas kapiler sistemik (mikroalbuminuria) dan mediator inflamasi (IL-6) dan petanda (C-reactive protein) (McKinnon., 2000).



Gambar 4: Perubahan petanda inflamasi setelah inflamasi akut yang disebabkan oleh pembedahan. Dikutip dari: MacKinnon dkk., 2000.

Garis tebal menunjukkan respon terhadap luka yang menuju pemulihan yang tidak berkomplikasi. Garis putus-putus menunjukkan respon yang berlebihan, yang ditandai dengan kegagalan kontrol homeostatik inflamasi pada SIRS. Catatan: bagaimana kegagalan kerusakan permeabilitas menuju normal sebagai gambaran awal SIRS. Permeabilitas kapiler sistemik ditunjukkan dengan kadar ekskresi albumin yang rendah (mikroalbuminuria) (Gosling dkk., 2003).



Gambar 11 : Perbandingan perubahan permeabilitas vasculer selama 10 jam operasi yang dinilai dengan mikroalbuminuria (nilai normal rasio albumin-kreatinin 2,3 mg/mmol). Dikutip dari :Rodrigo dkk., 2003.

Disfungsi endotelial

Endotel merupakan komponen utama mikrosirkulasi yang terdapat diseluruh tubuh. Endotel sebagai komponen dari sirkulasi mempunyai beberapa fungsi yang penting yaitu : mengatur tonus dan permeabilitas vaskuler, ekstravasasi leukosit, keseimbangan sistem koagulasi dan fibrinolisis, serta proliferasi otot polos vaskuler dan sel mesangial ginjal. Mediator inflamasi seperti TNF α , IL dan radikal bebas oksigen secara dramatis akan mengubah fungsi endotel pada keadaan akut, terutama pada SIRS. Sebagai gambaran awal adalah peningkatan permeabilitas

vaskuler yang menyebabkan ekstrasvasasi protein plasma dan air yang menyebabkan edema. Peningkatan sedikit saja permeabilitas glomerulus akan mempengaruhi mekanisme konsentrasi ginjal sehingga mengekskresikan albumin dalam jumlah besar, sementara mekanisme reabsorpsi tubulus untuk albumin terbatas (Adid dkk., 2001).

Mikroalbuminuria akan menyertai keadaan peningkatan permeabilitas vaskuler pada kondisi inflamasi akut. Pada berbagai kondisi, mikroalbuminuria mempunyai onset yang cepat dan umumnya berakhir kurang dari 48 jam pada keadaan tanpa komplikasi. Derajat peningkatan mikroalbuminuria secara proporsional sebanding dengan derajat beratnya suatu penyakit (Adid dkk., 2001).

Penelitian yang dilakukan oleh Shivanda nayak dkk., menyatakan peningkatan asam sialik serum dan mikroalbuminuria berhubungan dengan keberadaan komplikasi mikrovaskuler pada diabetes nefropati, retinopati dan komplikasi kardivaskuler (Shivananda dkk., 2006).

Penelitian lain oleh Ghost Shouvik menunjukkan hubungan antara mikroalbuminuria pada pasien dengan Infark miocard (IM) dan stroke iskemik. Pada pasien ini diteliti mikroalbuminuria pada hari I, hari IV, dan hari VII. Pada 30 pasien dengan infark miokard, 27 (90%) pasien ditemukan mikroalbuminuria. 25 (92%) dari pasien tersebut yang diobservasi menunjukkan perbaikan mikroalbuminuria sejalan dengan perbaikan gejala klinis dan perbaikan ejection fraction (EF). Penelitian ini

menjelaskan bahwa mikroalbuminuria sebagai petanda prognostik tambahan. Pada pasien dengan stroke iskemik terdapat 20 pasien yang diteliti, 16(60%) dari pasien tersebut menunjukkan mikroalbuminuria yang signifikan, dari 16 pasien tersebut, 13 (82%) menunjukkan perbaikan mikroalbuminuria (Ghosh dkk., 2003).

Hasanuddin. (2008) meneliti tentang mikroalbuminuria sebagai prediksi luaran pada pasien SIRS pasca operasi di Unit Perawatan Intensif R.S Wahidin Sudirohusodo. Didapatkan bahwa mikroalbuminuria dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk memprediksi hasil luaran (outcome) pada pasien pasca operasi yang mengalami SIRS di Unit Perawatan Intensif.

D. Mikroalbuminuria

Nilai tengah eksresi albumin perhari sebagai komponen utama protein, adalah 4-6 $\mu\text{g}/\text{menit}$ pada populasi yang diteliti dan 90 % sekitar 20 $\mu\text{g}/\text{menit}$ atau 30 mg/24 jam. Urinalis standar dengan dipstick dapat mendeteksi albumin setelah lebih dari 30 mg/dl atau 300mg/24 jam bila produksi urin 1 liter. Bila ekskresi albumin diatas nilai ini disebut makroalbuminuria. Mikroalbuminuria didefinisikan sebagai nilai albumin urin 20-200 $\mu\text{g}/\text{menit}$ atau 30-300 mg/24 jam, atau 30-300mg/g kreatinin (Rodrigo dkk., 2003).

Tabel 2. Defenisi ekskresi albumin yang abnormal

Pengukuran	Normoalbuminuria	Mikroalbuminuria
Rata-rata ekskresi albumin*	<30 mg/24 jam <20 µg/menit	30-300 mg/24 jam 20-200µg/menit
Rasio albumin terhadap kreatinin ⁺	<30 mg/g kreatinin	30-300mg/g kreatinin

*Pengumpulan 24 jam

⁺Pengumpulan pagi hari

Albumin dalam urin sangat stabil, sehingga tidak dibutuhkan untuk mengawetkan dalam es ketika dikirim ke laboratorium. Begitu pula dengan tempat penyimpanan dan waktu penyimpanan, tidak mempengaruhi variasi hasil pengukuran. Oleh karena itu mikroalbuminuria dapat diukur dengan mudah pada banyak pasien (Keane dkk., 1999).

Mikroalbuminuria dapat juga didefinisikan sebagai perbandingan dengan kreatinin. Rasio lebih dari 30 mg/g pada urin pertama pagi hari dianggap abnormal (Keane dkk, 1999). Konsentrasi albumin dan kreatinin pada urin pertama di pagi hari menggambarkan konsentrasi albumin dalam 24 jam, dan konsentrasi albumin kreatinin pada malam hari lebih dari 2 mg/mmol menggambarkan ekskresi albumin urin dalam batas mikroalbuminuria dengan sensitifitas dan spesifitas yang tinggi. Dengan

demikian tidak dibutuhkan untuk menampung urin 24 jam untuk dievaluasi (Rodrigo dkk., 2003).

Level albumin dalam urin sangat bervariasi dari sampel ke sampel pada orang yang sama. Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan ekskresi albumin adalah :

1. Peningkatan tekanan darah
2. Perubahan level lemak
3. Resistensi insulin
4. Infeksi saluran kemih
5. Penyakit ginjal

E. CRP

Biomarker protein fase akut secara ekstensif berkorelasi dengan prognosis sepsis. Ada 2 biomarker protein fase akut utama yang berhubungan dengan sepsis yaitu PCT dan CRP. PCT lebih sensitif dan lebih spesifik untuk menentukan prognosa sepsis dibanding CRP namun CRP lebih tersedia dan lebih banyak digunakan untuk praktek klinik. Serum CRP dapat digunakan sebagai biomarker karena konsentrasinya meningkat pada respon inflamasi dan sepsis tapi penggunaannya sebagai biomarker diagnostik tidak mendukung. Penggunaannya lebih cocok untuk membedakan sepsis dan syok non sepsis, sementara CRP juga sedikit lebih akurat dibanding PCT untuk membedakan SIRS dan sepsis. CRP

juga merupakan biomarker prediktif yang tidak terlalu tepat untuk keluaran sepsis (Suwitra K., 2009).

CRP adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam darah normal yang kadarnya akan meningkat bila terjadi proses peradangan (inflamasi) atau bila ada kerusakan jaringan (nekrosis) yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun yang bukan disebabkan oleh infeksi (Weitkamp dkk, 2005). Tillet menemukan CRP pertama kali pada tahun 1930 sebagai fraksi polisakarida somatik nonspesifik yang diekstraksi dari serum pasien yang menderita pneumonia. Awalnya CRP disebut fraksi C karena protein ini mampu mengikat dan mempresipitasi atom C (karbon) gugus polisakarida dari kuman *Streptococcus pneumonia* (Pavao dkk., 2002).

CRP merupakan bagian dari protein pentaksin nonspesifik, salah satu protein fase akut, mengandung lima subunit polipeptida non-glikosilasi identik yang terdiri dari 206 residu asam amino dan saling berikatan satu dengan yang lain secara non kovalen membentuk satu molekul berbentuk cakram pentamer dengan berat molekul 110-150kDa. Protein ini disintesa oleh hati sebagai respon terhadap peradangan atau kerusakan jaringan (Lobo dkk., 2003). Namun CRP juga diproduksi oleh sel lain seperti makrofag alveolar. Sintesa CRP ekstrahepatik di neuron, plak aterosklerosis, monosit dan limakrofagosit juga telah dilaporkan (Weitkamp dkk., 2005).

Fungsi CRP

CRP memiliki berbagai macam efek yang berhubungan dengan imunitas, inflamasi dan koagulasi. Fungsi sebenarnya masih belum diketahui pasti. Sebagai suatu pola pengenalan molekul, CRP dapat mengikat berbagai macam seluler dan struktur molekul, termasuk komponen ganda mikroorganisme. CRP mengaktifkan komplemen dan memiliki efek fungsional pada sel fagosit saat berinteraksi dengan reseptor imunoglobulin. CRP tampaknya memegang peranan penting pada lini pertama mekanisme pertahanan tubuh (Johnson dkk., 2001).

CRP berikatan dengan polisakarida dan peptida polisakarida pada bakteri, jamur dan parasit, kompleks ini akan mengaktifkan jalur komplemen klasik yang sebagai opsonin dan mempromosikan fagositosis. Bersama dengan komponen komplemen, hanya CRP yang merupakan protein fase akut yang secara langsung terlibat dalam klirens mikroorganisme. *In vitro*, CRP merangsang sitotoksik melalui aktivasi neutrofil, promosi degranulasi platelet dan meningkatkan aktifitas sel *natural killer* (NK). Pada kondisi fisiologis, CRP berikatan dengan beberapa ribonukleoprotein yang berefek langsung perbaikan jaringan nekrotik (Pavoa dkk., 2002).

CRP pada sepsis

Pada praktek sehari-hari terkadang para klinisi dihadapkan pada dua dilema yaitu pasien dengan infeksi atau tidak dan pemikiran tentang adekuatnya terapi antibiotik yang telah diberikan. Perbedaan infeksi dan

sepsis terkadang sulit. Sindrom seperti sepsis tanpa infeksi juga sering ditemukan pada kondisi lain seperti trauma dan pankreatitis. Perhatian klinisi harus langsung terhadap diagnosis infeksi segera. Namun konfirmasi bakteriologi terkadang susah ditemukan dan kultur negatif tidak berarti tidak ada infeksi (Pavoa dkk., 2002).

CRP telah digunakan sebagai penanda inflamasi akut, diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap kerusakan jaringan dan infeksi. Kadar CRP pada plasma telah dilaporkan berhubungan paralel dengan beratnya infeksi dan menurunnya kadar protein ini menunjukkan proses penyembuhan terhadap infeksi (Machado dkk., 2009). Infeksi bakteri akan menimbulkan endotoksemia yang akan memicu respon fase akut dengan memproduksi beberapa sitokin diantaranya IL-6, IL-1 dan TNF α yang merupakan stimulator hepatosit yang poten untuk produksi CRP (Herwanto dkk., 2009).

Respon inflamasi sistemik terhadap infeksi melibatkan pelepasan beberapa mediator, diperkirakan beberapa mediator ini dapat digunakan sebagai penanda beratnya sepsis. Diantara protein fase akut yang berperan pada respon inflamasi (Weitkamp dkk, 2005), CRP merupakan salah satu komponen system imun alami yang berikatan dengan fosfokolin dan mengenali beberapa pathogen sebaik unsur fosfolipid pada sel yang rusak. CRP juga berikatan dengan polisakarida dan peptidopolisakarida pada bakteri, jamur dan parasit. Elevasi serum CRP terlihat paling banyak pada infeksi invasif. Baik gram negatif maupun positif maupun infeksi

jamur menyebabkan peningkatan kadar CRP. Namun secara kontras nampak pada infeksi virus, konsentrasi CRP lebih rendah (Pavoa dkk., 2002).

Pada orang sehat, CRP terdapat pada plasma dalam jumlah yang sangat kecil ($\pm 0,8$ mg/l) dengan kisaran kadar normal 0,3-1,7 mg/l. Tetapi kadarnya dapat meningkat cepat hingga 300-500 mg/l dalam waktu 48 jam saat terjadi infeksi. Bonig dkk melaporkan bahwa kadar CRP > 10 mg/dl merupakan prediktor keluaran yang buruk paska operasi transplantasi stem cell hematopoietic (Lobo dkk, 2003). Sekresi CRP dimulai setelah stimulasi dan mencapai puncak sekitar 36-48 jam. Waktu paruh biologi CRP adalah 19 jam, berkurang hingga 50% per hari setelah stimulus fase akut dihilangkan. Konsentrasi CRP dapat kembali normal pada penyakit-penyakit inflamasi kronis seperti *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), dermatomyositis, kolitis ulseratif dan leukemia (Johnson dkk., 2001).

CRP nampak dalam jumlah besar pada lesi aterosklerosis melalui ikatannya dengan lemak dan lipoprotein. Hal ini berkapasitas untuk mengaktifkan jalur klasik komplemen yang turut berkontribusi pada aterogenesis. Akhir- akhir ini disebutkan bahwa CRP juga berefek pada jalur nitro oksida (NO) yang sangat berhubungan dengan disfungsi endotel dan aterosklerosis. Namun pada konsentrasi 0,05-5 mg/l dengan waktu paruh 24 jam secara aktual penting untuk regulasi tonus resistensi atau diameter pembuluh darah. Clapp dkk.. (2004) menyimpulkan bahwa

CRP manusia secara spesifik mempunyai efek langsung terhadap fungsi vaskuler (*in vitro*) melalui peningkatan produksi NO namun diperlukan klarifikasi melalui penelitian lanjut, misalnya dengan percobaan klinis melihat reaktivitas vaskuler terhadap CRP pada manusia (*in vivo*) dengan menggunakan inhibitor CRP spesifik (Clapp dkk., 2005).

Cochrane (2004) menyebutkan bahwa terdapat beberapa penanda untuk menentukan sepsis jika bayi lahir dari ibu dengan faktor resiko infeksi agar bayi tersebut dapat diberikan antibiotik profilaksis atau selektif, salah satunya adalah CRP. Philips dan Mills menunjukkan bahwa 25% bayi baru lahir dapat dihindarkan dari pemberian antibiotik berdasarkan kadar CRP yang didapatkan. Berdasarkan kadar CRP, 46% pasien sepsis mendapatkan terapi antibiotik segera setelah dirawat di rumah sakit. Kadar rata-rata puncak CRP yang tinggi berkorelasi dengan lamanya perawatan dan biaya terapi. Mereka juga menemukan bahwa tidak satupun pasien infeksi bakteri yang mendapatkan terapi antibiotik pada awal perawatan yang dirawat kembali setelah kadar CRP mereka kembali normal. Dengan tes CRP serial, nilai prediksi positif (NPP) hanya sekitar 5%. Evaluasi peningkatan kadar CRP berhubungan dengan tingginya kemungkinan terinfeksi (Weitkamp., 2005).

Pada pasien dengan kerusakan struktur hati seperti pada pasien dengan sirosis hepatis didapatkan perubahan kapasitas fungsi sintesa hati. Turgeon pada tahun 2003 menyebutkan bahwa pada gangguan hati (*liver insufficiency*) akan terjadi penurunan sintesa protein fase akut, pada

gagal hati akan terjadi gangguan produksi CRP. Pada sebuah penelitian menyebutkan bahwa kadar rerata CRP pada pasien gangguan fungsi hati secara bermakna lebih rendah pada keadaan adanya infeksi bakteri dibanding pasien tanpa gangguan. Pada penelitian lain disebutkan bahwa produksi CRP justru lebih tinggi pada pasien sirosis dibanding kontrol yang sehat pada keadaan tidak ada infeksi. Kadar CRP lebih rendah pada pasien sirosis dibanding pasien tidak sirosis yang mengalami infeksi, hal ini mungkin karena pasien sirosis selama periode infeksi memproduksi sedikit CRP (Mariadi dkk., 2008).

Beberapa penelitian menunjukkan tingginya sensitifitas CRP dalam mendiagnosa sepsis (70-80%) dan membedakan antara sepsis, sepsis berat dan syok sepsis. CRP ditemukan sama bagusnya dengan prokalsitonin dalam mendiagnosa sepsis (Mariadi dkk., 2008).

F.Kerangka Teori

