HUBUNGAN ANTARA KADAR C-REAKTIF PROTEIN DAN PROKALSITONIN PADA PASIEN SEPSIS

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

NURUL HIKMAH
030002100141

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JANUARI 2025

Bidang Ilmu: Penyakit Dalam

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN ANTARA KADAR C-REAKTIF PROTEIN DAN PROKALSITONIN PADA PASIEN SEPSIS

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

NURUL HIKMAH
030002100141

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JANUARI 2025

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul :

HUBUNGAN ANTARA KADAR C-REAKTIF PROTEIN DAN PROKALSITONIN PADA PASIEN SEPSIS

NURUL HIKMAH

030002100141

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, Tanggal 8 Januari 2025

Pembimbing,

dr. Ronald Irwanto N, Sp.PD, Subsp.PTI,FINASIM

NIK : 2604/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN ANTARA KADAR C-REAKTIF PROTEIN DAN PROKALSITONIN PADA PASIEN SEPSIS

NURUL HIKMAH
030002100141

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
Pada Hari Rabu Tanggal 8 Januari 2025

Ketua Tim Penguji
Nama : Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes. ……
NIK : 3609/USAKTI
Anggota Penguji I
Nama : dr. Ronald Irwanto N, Sp.PD , Subsp. PTI, FINASIM ……
NIK : 2604/USAKTI
Anggota Penguji II
Nama : dr. Revalita Wahab, Mpd. Ked. ……
NIK : 2904/USAKTI

Jakarta, 8 Januari 2025
Dekan FK Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp. FK
NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama	: Nurul Hikmah
NIM	: 030002100141
Program Studi	: S1 Fakultas Kedokteran
Alamat	: Desa. Kaliayu RT03/RW01, Cepiring, Kendal, Jawa Tengah
Telepon	: 082243129572
E-mail	: 030002100141@std.trisakti.ac.id
Judul Proposal	: Hubungan antara kadar c-reaktif protein dan Prokalsitonin pada pasien sepsis

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat diperguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 8 Januari 2025

Nurul Hikmah

030002100141

KATA PENGANTAR

Puji serta syukur marilah kita panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan kita berbagai macam nikmat dan karunianya sehingga penulis dapat menyusun proposal skripsi ini dengan baik. Penulisan proposal skripsi dengan judul "Hubungan Antara Kadar C-reaktif protein Dan Prokalsitonin Pada Pasien Sepsis" dilaksanakan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Proses penulisan ini dapat terlaksana atas bantuan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Yenny, Sp.FK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.
2. dr. Ronald Irwanto Natadidjadja, Sp.PD, Subsp.PTI,FINASIM selaku dosen pembimbing yang dengan tulus dan sabar membimbing, membantu, memberikan nasihat, dan motivasi untuk membimbing penulis pada penyusunan proposal ini.
3. Bapak Achmad Solikhin dan Ibu Masrofah selaku kedua orang tua yang telah memfasilitasi, memberi dukungan penuh, memberikan kasih sayang, cinta, dukungan, motivasi dan memberikan doa yang tidak pernah putus dalam penulisan proposal ini.
4. Keluarga penulis yang selalu membantu, medoakan, dan memotivasi penulis demi kelancaran pengerjaan proposal ini.
5. Serta seluruh pihak yang telah membantu penulis menjalani program Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang tidak mungkin disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini masih jauh dari yang diharapkan. Oleh karena itu, penulis memohon maaf apabila masih ditemukannya banyak kekurangan pada penyusunan proposal ini.

Akhir kata, semoga proposal skripsi ini memberikan manfaat bagi penulis sendiri, para pembaca, dan rekan-rekan yang ingin melakukan penelitian lebih lanjut.

Jakarta, 8 Januari 2025

Peneliti

Nurul Hikmah

DAFTAR ISI

PERSETUJUAN ..... **i**

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI ..... **ii**

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI ..... **iii**

KATA PENGANTAR ..... **iv**

DAFTAR ISI ..... **vi**

DAFTAR TABEL ..... **ix**

DAFTAR GAMBAR ..... **x**

DAFTAR ARTI SINGAKATAN ..... **xi**

BAB I PENDAHULUAN **1**

1.1 Latar Belakang **1**

1.2 Perumusan Masalah **2**

1.3 Tujuan Penelitian **2**

1.3.1 Tujuan Umum 2

1.3.2 Tujuan Khusus 2

1.4 Hipotesis **2**

1.5 Manfaat Penelitian **3**

1.5.1 Manfaat Untuk Ilmu Pengetahuan 3

1.5.2 Manfaat Untuk Profesi/Institusi 3

1.5.3 Manfaat Untuk Masyarakat 3

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, dan KERANGKA TEORI 4

2.1 Tinjauan Pustaka **4**

2.1.1 Sepsis 4

A. Definisi Sepsis 4

B. Kriteria Diagnosis Sepsis 4

C. Patofisiologi Sepsis 7
2.1.2 C-Reaktif Protein 8
A. Definsi C-reaktif protein 8
B. Mekanisme Peningkatan C-reaktif protein 8
C. Faktor-Faktor yang Mendasari Peningkatan C-reaktif protein Pada Sepsis 9
2.1.3 Prokalsitonin 9
A. Definisi Prokalsitonin 9
B. Mekanisme Peningkatan Prokalsitonin pada Pasien Sepsis 10
2.1.4 Hubungan dan Peranan Kadar C-reaktif protein dan Prokalsitonin Pada Pasien Sepsis 10
2.2 Ringkasan Pustaka 13
2.3 Kerangka Teori 14
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 15
3.1 Kerangka Konsep 15
3.2 Variabel Penelitian 15
3.2.1 Variabel Bebas 15
3.2.2 Variabel Tergantung 15
3.2.3 Variabel Perancu ..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
3.3 Definisi Operasional 16
BAB IV METODE 17
4.1 Desain Penelitian 17
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian 17
4.3 Populasi dan Sample Penelitian 17
4.3.1 Populasi 17
4.3.2 Sampel 17
4.3.3 Besar Sampel 18
4.3.4 Teknik Pemilihan Sampel 19

4.4 Cara Pengumpulan Data 19

4.5 Bahan dan Instrument Penelitian 19

4.6 Analisis Data 20

4.6.1 Analisis Univariat 20

4.6.2 Analisis Bivariat 20

4.7 Alur Kerja Penelitian 21

4.8 Etika Penelitian 22

4.9 Pembiayaan Penelitian 22

4.10 Penjadwalan Penelitian 23

DAFTAR PUSTAKA ..... Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Skor *quick SOFA* 4
Tabel 2. Skor SOFA.. 6
Tabel 3. Ringkasan Pustaka 13
Tabel 4. Definisi Operasional 16
Tabel 5. Pembiayaan 22
Tabel 6. Penjadwalan Penelitian 233

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori..... 14
Gambar 2. Kerangka Konsep 15
Gambar 3. Alur Kerja Penelitian..... 21

DAFTAR ARTI SINGAKATAN

CRP **:** *C-reaktif protein*

PCT **:** *Prokalsitonin*

WHO **:** *World Health Organisation*

TLR **:** *Toll-like receptors*

LPS **:** *Lipopolisakarida*

LPB **:** *LPS-binding protein*

IL -6 **:** *Interleukin 6*

IL-1β : *Interleukin βeta*

TNF-α : *Tumor necrosis factor-alpha*

IFN-γ **:** *Interferon Gamma*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan masalah kesehatan global yang serius karena angka kejadian dan mortalitisnya yang tinggi. Menurut Singer et al. (2016), sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat respons tubuh yang abnormal terhadap infeksi.[1] Dan masih menjadi masalah kesehatan global baik secara ekonomi maupun sosial.

Menurut data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2020, sepsis menyebabkan 48,9 juta kasus dengan 11 juta kematian, atau 20% dari kematian global pertahun.[2] Di Indonesia, angka kematian akibat sepsis mencapai 58,3% pertahun.[3] Diperkirakan Sekitar 15 dari setiap 1000 pasien rumah sakit mengalami sepsis sebagai komplikasi.[4] Tingginya beban penyakit ini, baik secara klinis maupun ekonomis, membuat diagnosis dan penanganan dini sangat penting untuk meningkatkan peluang pemulihan pasien. Salah satu tantangan utamanya adalah memastikan diagnostik yang cepat dan akurat.

C-reaktif protein (CRP) dan Prokalsitonin (PCT) adalah dua biomarker yang sering dimanfaatkan untuk mendukung identifikasi sepsis. c-reaktif protein dihasilkan oleh hati dan dilepaskan ke dalam aliran darah sebagai respons terhadap peradangan untuk membantu sistem kekebalan mengenali patogen.[5] Sementara itu, prokalsitonin merupakan prekursor hormon kalsitonin, diproduksi oleh sel tubuh yang terpapar infeksi. Kadarnya meningkat secara signifikan dalam darah pada infeksi bakteri, terutama pada sepsis. [6]

Hasil pemeriksaan kedua biomarker ini seringkali menunjukkan variasi. Penelitian sebelumnya (Archana & Sangeetha, 2023) melaporkan adanya korelasi positif antara c-reaktif protein dan prokalsitonin,[7] sedangkan penelitian lain (songlin, 2020) menemukan variasi respons, di mana kadar c-reaktif protein cenderung lebih rendah dibandingkan prokalsitonin.[8] Hal ini menimbulkan argumen bahwa keduanya tidak selalu berkorelasi langsung dalam penilaian perkembangan sepsis.

Pemilihan c-reaktif protein dan prokalsitonin sebagai fokus penelitian didasarkan pada perbedaan peran keduanya dalam menunjukkan respons tubuh terhadap infeksi. C-reaktif protein cenderung meningkat lebih lambat karena terkait dengan peradangan umum, sedangkan prokalsitonin merespons lebih cepat sebagai penanda spesifik untuk infeksi bakteri. Meski biomarker lain, seperti interleukin-6 (IL-6) dan presepsin juga potensial, c-reaktif protein dan prokalsitonin dinilai lebih relevan dalam praktik klinis dan lebih dipilih karena mudah di ukur dan banyak digunakan difasilitas kesehatan. Sehingga, dengan meneliti hubungan antara kedua biomarker ini, diharapkan dapat ditemukan pola yang lebih jelas, yang dapat mendukung pengembangan protokol diagnostik yang lebih efektif dan spesifik untuk deteksi dini serta pengelolaan pasien sepsis di fasilitas pelayanan kesehatan.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana korelasi antara kadar *c-reaktif protein* dan prokalcitonin pada pasien sepsis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis hubungan biomarker yang signifikan pada pasien sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai korelasi c-reaktif protein dan prokalsitonin pada pasien sepsis.

1.4 Hipotesis

H0 : Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar c-reaktif protein dan Prokalsitonin pada pasien sepsis.

H1 : Terdapat hubungan bermakna antara kadar c-reaktif protein dan Prokalsitonin pada pasien sepsis.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Untuk Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara kadar c-reaktif protein dan prokalsitonin pada pasien sepsis.

1.5.2 Manfaat Untuk Profesi/Institusi

Sebagai penelitian awal (*preliminary study*) dan dapat memberikan informasi kepada teman sejawat untuk melihat korelasi antara kadar c-reaktif protein dan prokalsitonin dalam membantu diagnosis serta pemantauan pasien sepsis.

1.5.3 Manfaat Untuk Masyarakat

Apabila terbukti bahwa terdapat hubungan dimana kadar c-reaktif protein yang tinggi selalu diikuti oleh kadar prokalsitonin yang tinggi, maka pemeriksaan c-reaktif protein saja dapat digunakan untuk mendiagnosis pasien sepsis tanpa perlu melakukan pemeriksaan prokalsitonin. Hal ini penting mengingat pemeriksaan prokalsitonin tergolong cukup mahal, khususnya di rumah sakit daerah yang belum menyediakan fasilitas pemeriksaan prokalsitonin.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, dan KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Sepsis

A. Definisi Sepsis

Sepsis adalah kondisi kegagalan fungsi organ yang mengancam nyawa akibat respons tubuh yang abnormal terhadap infeksi.[1] Ketika tubuh bereaksi secara berlebihan terhadap infeksi, hal ini dapat merusak jaringan dan organ, sehingga menyebabkan disfungsi organ yang berpotensi fatal jika tidak segera ditangani. Sepsis sering kali dipicu oleh infeksi bakteri, tetapi bisa juga disebabkan oleh infeksi virus, jamur, atau parasit. Beberapa faktor yang meningkatkan risiko sepsis meliputi usia lanjut, penyakit kronis, keganasan, sistem imun yang lemah, dan tindakan medis invasif.[4]

B. Kriteria Diagnosis Sepsis

Diagnosis sepsis memerlukan adanya dugaan atau bukti infeksi yang disertai dengan disfungsi organ akut, yang biasanya diidentifikasi melalui peningkatan SOFA Score *(Sequential Organ Failure Assessment)* sebesar 2 poin atau lebih dari baseline. Penilaian awal menggunakan qSOFA *(quick SOFA)* dapat membantu dalam skrining cepat pasien dengan risiko sepsis.[9]

Tabel 1. Skor quick SOFA

Kriteria qSOFA	Poin
Laju pernapasan ≥ 22 kali/menit	1
Perubahan status mental/kesadaran	1
Tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg	1

Biasanya memenuhi 2 kriteria dari 3 dan ada 1 disfungsi organ (paling sering ada peningkatan asam laktat), sudah bisa diindikasikan sebagai sepsis. Jika pasien memiliki skor qSOFA ≥ 2,

diperlukan evaluasi lebih lanjut menggunakan SOFA Score lengkap untuk menilai tingkat keparahan disfungsi organ pada enam sistem utama. Dan jika score SOFA nya di bawah 9 maka prediksi mortalitas kurang baik, namun jika score SOFA di atas 11 maka prediksi mortalitasnya baik.

Tabel 2. Skor SOFA*Klik atau ketuk di sini untuk memasukkan teks.*

Sistem Organ	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi: PO2 /FiO2, mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) Dengan bantuan respirasi	<100 (13,3) Dengan bantuan respirasi
Koagulasi: Platelet, $x10^3$/mm3	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepar: Bilirubin, mg/dL	<1,2	<1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12,0
Kardiovaskular	*Mean arterial pressure* ≥ 70 mmHg	*Mean arterial pressure* < 70 mmHg	Dopamin < 5 atau Dobutamin (dosis berapapun)	Dopamin 5,1 – 15 atau Epinefrin ≤0,1 atau Norepinefrin ≤0,1 µg/kg/menit	Dopamin > 15 atau Epinefrin >0,1 atau Norepinefin > 0,1 µg/kg/menit
Sistem saraf pusat: Glasgow Coma Scale (GCS)	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	<6
Renal: Kreatinin, mg/dL	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>5

C. Patofisiologi Sepsis

Sepsis merupakan respons sistemik tubuh yang kompleks terhadap infeksi berat, melibatkan aktivasi mediator inflamasi, sistem imun, dan koagulasi.[1] Proses ini cukup kompleks karena melibatkan banyak mekanisme, termasuk peran mediator inflamasi, sistem imun, dan koagulasi. Pada tahap awal, tubuh mengenali keberadaan patogen (seperti bakteri atau virus) melalui reseptor khusus yang disebut Toll-like receptors (TLRs), yang terdapat pada sel-sel imun seperti makrofag dan monosit. Reseptor ini mendeteksi komponen patogen, seperti lipopolisakarida (LPS) dari bakteri gram negatif, yang bekerja sama dengan protein pengikat LPS (LPS-binding protein/LBP) untuk meangktifkan respons imun. Proses ini memicu pelepasan zat kimia yang disebut sitokin proinflamasi, termasuk IL-1β, IL-6, dan TNF-α. Sitokin-sitokin ini menyebar ke seluruh tubuh dan menyebabkan peradangan sistemik.[10]

Selain itu, IL-6 merangsang hati untuk memproduksi protein fase akut, c-reaktif protein yang berfungsi sebagai "alarm" tubuh terhadap infeksi. c-reaktif protein membantu sistem imun dengan menempel pada patogen sehingga lebih mudah dihancurkan oleh sel imun.[10]

Pada sepsis, produksi c-reaktif protein meningkat tajam karena tubuh berusaha melawan infeksi yang menyebar. Infeksi bakteri sistemik juga memicu pelepasan prokalsitonin dari jaringan tubuh. Normalnya, prokalsitonin hanya diproduksi pada sel C tiroid, tetapi karena adanya pelepasan sitokin proinflamasi, jaringan ekstra tiroid juga memproduksi prokalsitonin, menjadikannya indikator yang penting untuk infeksi bakteri sistemik.[11]

2.1.2 C-Reaktif Protein

A. Definsi C-reaktif protein

C-reaktif protein (CRP) adalah protein yang terdapat dalam plasma darah dan dihasilkan oleh hati.[12] Protein ini berfungsi sebagai biomarker utama dalam reaksi inflamasi. Kadar c-reaktif protein dapat mengalami peningkatan secara cepat sebagai reaksi tubuh terhadap kerusakan jaringan, infeksi, atau inflamasi, sehingga menjadikannya indikator sistemik yang signifikan dalam berbagai kondisi tersebut. (Ansar, 2016).[13] Namun, c-reaktif protein tidak spesifik untuk infeksi bakteri, karena dia dapat meningkat pada kondisi inflamasi lainnya.[14] Pengujian c-reaktif protein biasanya dilakukan melalui sampel darah dengan metode imunoturbidimetri atau immunoassay lainnya.[15]

B. Mekanisme Peningkatan C-reaktif protein

Peningkatan kadar c-reaktif protein pada pasien sepsis terjadi sebagai bagian dari respons tubuh terhadap infeksi yang berat. Saat bakteri atau patogen lain masuk ke tubuh, sistem kekebalan akan mengenali keberadaan mereka dan segera melepaskan sitokin proinflamasi, seperti IL-6. Sitokin ini kemudian memicu hati untuk memproduksi c-reaktif protein dalam jumlah besar. C-reaktif protein sendiri berfungsi sebagai penanda peradangan yang membantu sistem imun tubuh mengenali dan menghilangkan patogen penyebab infeksi. Pada pasien sepsis, kadar c-reaktif protein dalam darah meningkat secara drastis, sering kali mencapai angka di atas 100 mg/L, yang menunjukkan tingkat peradangan sistemik yang serius.[16]

Selain sebagai penanda peradangan, c-reaktif protein juga memiliki peran penting dalam aktivasi sistem komplemen, yaitu bagian dari mekanisme pertahanan tubuh untuk melawan infeksi. Karena itu, c-reaktif protein sering digunakan sebagai indikator untuk membantu diagnosis sepsis serta memantau efektivitas

pengobatan. Penurunan kadar c-reaktif protein secara bertahap setelah pemberian terapi, seperti antibiotik atau tindakan medis lainnya, menunjukkan bahwa kondisi pasien mulai membaik dan infeksi berhasil dikendalikan.[17]

C. Faktor-Faktor yang Mendasari Peningkatan C-reaktif protein Pada Sepsis.

1. Infeksi Sistemik: Infeksi berat menyebabkan aktivasi inflamasi yang luas, sehingga meningkatkan pelepasan IL-6 dan TNF-α.
2. Disfungsi Organ: Sepsis sering melibatkan disfungsi multiorgan, yang memperparah pelepasan mediator inflamasi.
3. Respon Fase Akut: C-reaktif protein adalah protein fase akut utama yang produksinya sangat sensitif terhadap rangsangan inflamasi.[18]

2.1.3 Prokalsitonin

A. Definisi Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) adalah prekursor dari hormon kalsitonin yang diproduksi oleh sel C pada kelenjar tiroid. Dalam kondisi normal, kadar prokalsitonin dalam darah sangat rendah dan tidak terdeteksi secara signifikan. Namun, selama infeksi bakteri sistemik, termasuk sepsis, berbagai jenis sel di seluruh tubuh meningkatkan produksi prokalsitonin secara signifikan sebagai respons terhadap mediator inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). Peningkatan kadar prokalsitonin ini menjadi biomarker yang sangat penting dalam membantu diagnosis sepsis.[6]

Prokalsitonin digunakan dalam konteks klinis untuk membedakan infeksi bakteri dan non-bakteri, karena kadarnya jarang meningkat pada infeksi virus atau inflamasi non-infeksi. Hal ini menjadikannya alat diagnostik yang andal untuk mengidentifikasi sepsis bakteri.

B. Mekanisme Peningkatan Prokalsitonin pada Pasien Sepsis

Peningkatan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis terjadi sebagai respons sistemik terhadap infeksi bakteri, baik Gram-negatif maupun Gram-positif. Ketika patogen masuk ke tubuh, lipopolisakarida (LPS) dari dinding sel bakteri mengaktifkan makrofag dan monosit melalui reseptor Toll-like (TLRs). Aktivasi ini memicu pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IL-6, TNF-α, dan IL-1β, yang kemudian merangsang organ hati, ginjal, paru-paru, dan usus untuk memproduksi prokalsitonin.

Dalam kondisi normal, prokalsitonin hanya diproduksi oleh sel C tiroid sebagai prekursor kalsitonin. Namun, pada infeksi sistemik, produksinya meningkat di jaringan ekstra tiroid. Kadar prokalsitonin mulai naik dalam waktu 2–4 jam setelah infeksi dan mencapai puncak dalam 24–48 jam. Peningkatan prokalsitonin mencerminkan adanya infeksi bakteri, sedangkan pada infeksi virus atau inflamasi non-infeksi, kadarnya tetap rendah karena pengaruh interferon gamma (ifn-γ). hal ini membuat prokalsitonin menjadi biomarker yang spesifik dan sensitif untuk mendeteksi sepsis bakteri.[19]

2.1.4 Hubungan dan Peranan Kadar C-reaktif protein dan Prokalsitonin Pada Pasien Sepsis

C-reaktif protein (CRP) dan prokalsitonin (PCT) adalah dua biomarker yang sering digunakan dalam penilaian infeksi berat seperti sepsis. Keduanya memiliki hubungan erat, tetapi dengan peran yang berbeda. C-reaktif protein meningkat sebagai respons terhadap inflamasi umum yang dipicu oleh sitokin seperti IL-6 dan TNF-α. Peningkatannya lebih lambat, biasanya terlihat dalam 24-48 jam setelah terjadinya inflamasi. Sementara itu, prokalsitonin lebih spesifik terhadap infeksi bakteri sistemik dan sepsis, dengan peningkatan yang lebih cepat, biasanya dalam 6-12 jam setelah paparan infeksi.[20]

C-reaktif protein biasanya mencapai puncaknya dalam 24-48 jam setelah infeksi terjadi, lalu perlahan menurun saat inflamasi mulai mereda. Biomarker ini sering digunakan untuk menilai tingkat keparahan sepsis, memantau kondisi pasien, dan mengevaluasi respons terhadap pengobatan.[17]

Sedangkan, prokalsitonin bekerja lebih cepat, molekul ini dilepaskan hanya dalam beberapa jam setelah tubuh mendeteksi endotoksin bakteri. molekul ini memiliki keunggulan dalam membedakan infeksi bakteri dari virus, memastikan diagnosis lebih akurat, serta membantu dalam pemilihan terapi yang tepat. selain itu, prokalsitonin juga digunakan untuk memantau efektivitas pengobatan dan perkembangan kondisi pasien selama perawatan.[17]

Hubungan antara c-reaktif protein dan prokalsitonin terletak pada fungsi keduanya sebagai indikator peradangan, di mana keduanya sering menunjukkan peningkatan pada infeksi berat seperti sepsis.[21] kombinasi kedua biomarker ini dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnosis, membantu membedakan infeksi bakteri dari non-bakteri, serta memantau efektivitas terapi.[6] dibandingkan c-reaktif protein, kadar prokalsitonin cenderung lebih cepat mencerminkan perubahan status infeksi, sehingga lebih berguna dalam pemantauan pasien kritis.(18)

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Archana dan Sangheeta) menyimpulkan bahwa kombinasi prokalsitonin dan C-reaktif protein lebih efektif sebagai alat diagnostik dalam mendeteksi sepsis dibandingkan dengan jumlah leukosit total.[7] Sementara pada penelitian (Su Songli), prokalsotonin dan c-reaktif protein berperan penting dalam proses diagnosis serta penilaian prognosis pasien dengan syok septik. Kenaikan kadar kedua biomarker ini berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit yang lebih tinggi serta risiko kematian yang meningkat. Oleh karena itu, pemantauan rutin terhadap prokalsitonin dan c-reaktif protein dapat memberikan manfaat besar dalam pengelolaan klinis pasien dengan

syok septik.[8] Pada penelitian (Geni, L) menemukan hubungan yang cukup kuat antara kadar PCT dan CRP pada pasien infeksi. Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP lebih sering terjadi dibandingkan peningkatan kadar PCT pada pasien infeksi.[20]

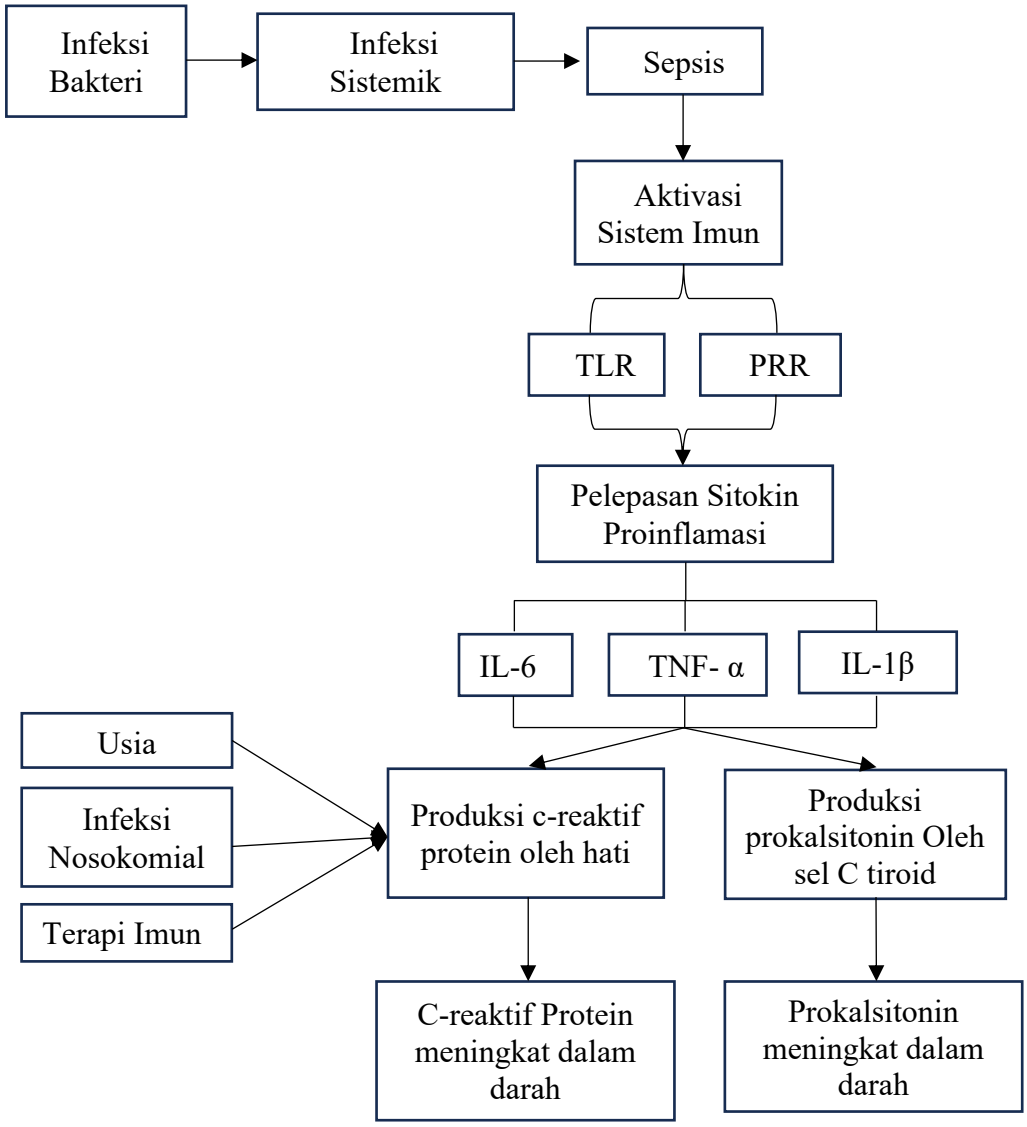
Secara keseluruhan, c-reaktif protein dan prokalsitonin memiliki peran penting dalam memahami mekanisme sepsis.

2.2 Ringkasan Pustaka

Tabel 3. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi & Waktu	Desain Studi	Subjek	Variabel	Lama Penelitian	Hasil
Archana B & Sangeetha S.[7]	India Selatan, 2019	Analisis Retrospektif	190 subjek	Variabel bebas: pasien sepsis Variabel tergantung: PCT, CRP & TLC	6 bulan	Terdapat korelasi signifikan antara PCT (2–10 ng/mL) dan CRP (>10 ng/mL) dengan p<0,05. TLC menunjukkan korelasi negatif dengan PCT.
Songlin Su.[8]	Tiongkok, 2020	Observasional Retrospektif	72 subjek	Variabel bebas: PCT dan CRP Variabel Tergantung: Syok sepsis	5 bulan	Terdapat perbedaan hasil pada kadar peningkatan PCT, tetapi tidak selalu signifikan (p>0,05).
Geni L & Panjaitan L.[20]	RS Pluit, 2018	Potong lintang	54 subjek	Variabel Bebas: Pasien Infeksi Variable Tergantung: PCT & CRP	1 Bulan	Terdapat hubungan antara PCT dan CRP dengan koefisien korelasi sebesar 0,592 (rentang 0,41–0,70), menunjukkan hubungan yang cukup kuat.

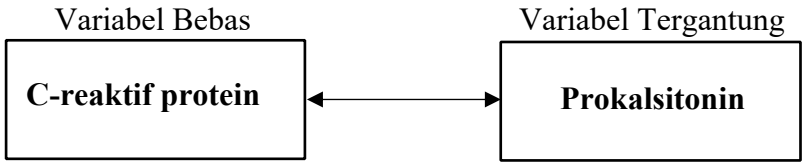
2.3 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

3.2 Variabel Penelitian

3.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas adalah variabel yang dapat mempengaruhi variabel tergantung. Variabel bebas penelitian ini adalah kadar C-reaktif protein.

3.2.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung yaitu variabel yang dipengaruhi akibat adanya variabel bebas. Variabel tergantung penelitian ini adalah Prokalsitonin.

3.3 Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Cara ukur	Hasil pengukuran	Skala	Referensi
C-reaktif protein	Protein yang diproduksi dihati. Kadar c-reaktif protein meningkat pada kondisi inflamasi akut dan dapat digunakan sebagai indikator adanya proses inflamasi atau infeksi	Immunoassay Annalyzer	Pengambilan sampel darah vena pasien dan di analisis di laboratorium	Normal: 0-0,3 mg/mL Meningkat : > 0,3 – 10 mg/mL Tinggi: > 10 mg/mL	Rasio	Anshar W[13]
Prokalsitonin	Prekursor hormon kalsitonin yang diproduksi oleh sel-sel tubuh sebagai respons terhadap infeksi bakteri atau inflamasi sistemik	VIDAS B.R.A.H.M.S Dengan metode ECLA	Sampel darah atau serum plasma dari vena pasien	Normal:0-0,5 ng/mL Tinggi: > 0,5 ng/mL	Rasio	Lippie G[11]
Sepsis	Disfungsi organ yang mengancam jiwa yang diakibatkan oleh disregulasi dari reaksi tubuh terhadap infeksi.	Rekam Medik	Observasi	Ya atau Tidak	Nominal	WHO[4]

BAB IV
METODE

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* (potong lintang), yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar c-reaktif protein dan prokalsitonin pada pasien sepsis.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan, yang merupakan fasilitas kesehatan rujukan tingkat lanjut. Penelitian akan dilakukan pada bulan maret sampai dengan juni tahun 2025.

4.3 Populasi dan Sample Penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi pasien sepsis di Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan.

4.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah bagian dari populasi, yaitu rekam medis pertama dari semua pasien sepsis usia dewasa (21-60 tahun) yang tiba di Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

4.3.2.1 Kriteria Inklusi

Pasien sepsis usia dewasa (21-60 tahun) di Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan.

4.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien sepsis dengan penyakit keganasan
2. Pasien sepsis penyakit autoimmuine
3. Pasien sepsis dengan penyakit gagal ginjal kronis
4. Pasien sepsis dengan penyakit hepatitis kronis

4.3.3 Besar Sampel

Rumus yang digunakan untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini adalah menggunakan rumus penentuan sampel koefisien korelasi.

$$n = \left[\frac{z\alpha + Z\beta}{0{,}5\ In\ \left[\frac{(1+r)}{(1-r)}\right]}\right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{1{,}96 + 0{,}842}{0{,}5\ In\ \left[\frac{(1+0{,}5)}{(1-0{,}5)}\right]}\right]^2 + 3$$

$$n = 29{,}02$$

n: jumlah sampel

$Z\alpha$: deviat baku alfa

$Z\beta$: deviat baku beta

In : Natural logaritma

r : nilai kemaknaan/korelasi dari penelitian sebelumnya

Apabila derajat hubungan diperkirakan adalah derajat sedang dengan koefisien korelasi = 0,5, $Z\alpha$ = 1,96, $Z\beta$ = 0,842 maka besar sampel adalah 29,02 atau 30 orang.

Untuk mengantisipasi data yang tidak lengkap atau hilang (*drop out*), maka peneliti akan menambahkan 15% dari sampel yang digunakan.

$$n \text{ adjusted} = \frac{n}{1-p}$$

$$n \text{ adjusted} = \frac{30}{1-0{,}15} = \frac{30}{0{,}85} \approx 35{,}29$$

n adjusted : jumlah sampel setelah penyesuaian.

n : jumlah sampel awal yang telah dihitung.

p : proporsi dropout yang diantisipasi (15%).

Jadi, jumlah sampel yang diperlukan setelah memperhitungkan dropout sebesar 15% adalah 36 sampel.

4.3.4 Teknik Pemilihan Sampel

Pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *Consecutive non-random sampling* yang merupakan pengambilan sampel yang dilakukan dengan cara memilih sampel yang memenuhi kriteria penelitian sehingga jumlah sampel terpenuhi.

4.4 Cara Pengumpulan Data

1. Permohonan izin dengan pihak Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan tentang pengambilan rekam medik pasien untuk penelitian.
2. Pemilihan pasien berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi di Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan.
3. Pengumpulan data dari rekam medik pasien berupa hasil pemeriksaan kadar c-reaktif protein dan prokalsitonin.
4. Analisis data.

4.5 Bahan dan Instrument Penelitian

Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder, berupa rekam medis pasien RSUD Tarakan.

1. Rekam Medis

   Data rekam medis yang digunakan adalah rekam medis awal pasien, saat pertama kali masuk unit gawat darurat di RSUD Tarakan dan dinyatakan mengalami sepsis.

4.6 Analisis Data

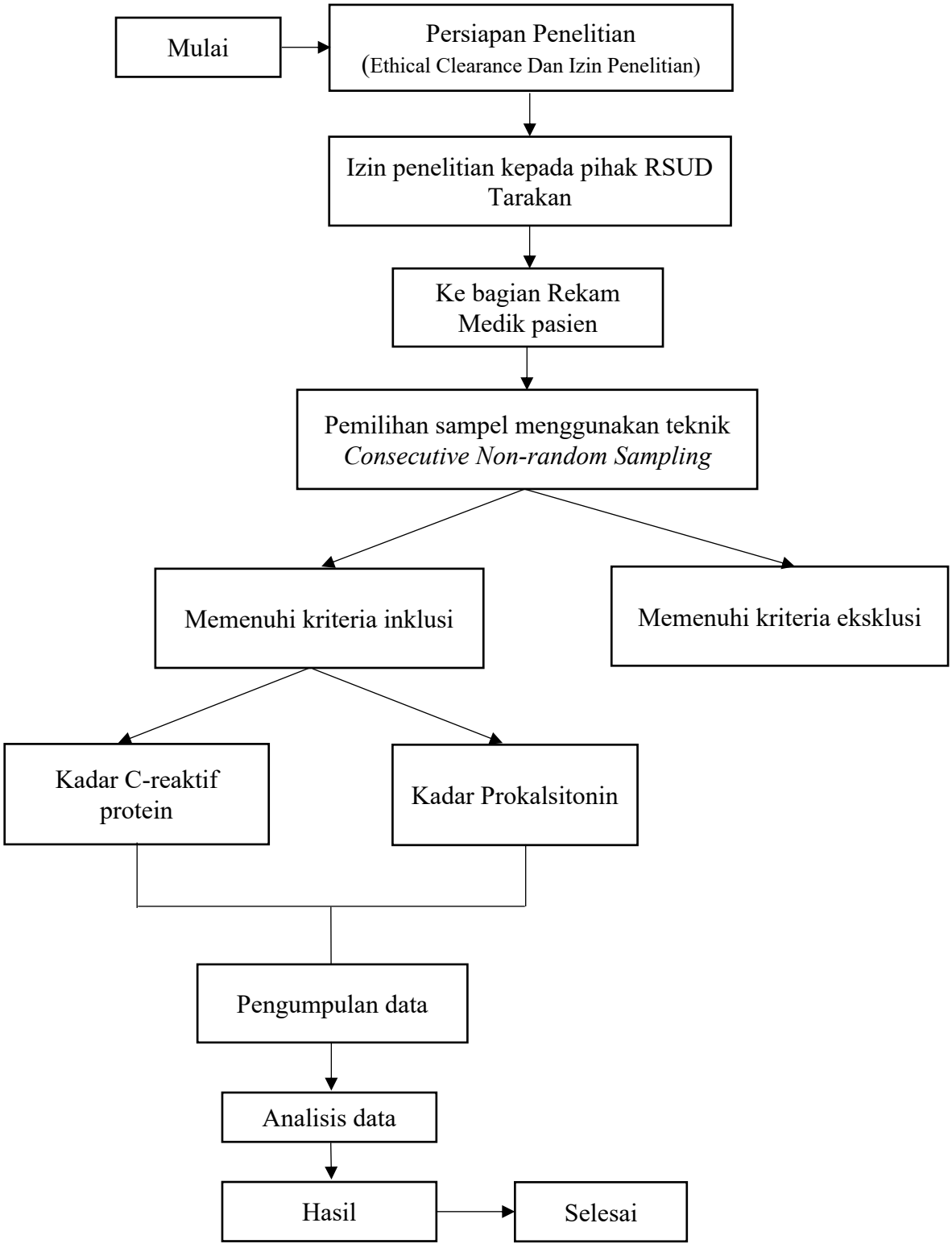
4.6.1 Analisis Univariat

Analisis univariat disajikan untuk mendeskripsikan variabel bebas dan variabel terikat. Analisis univariat dalam penelitian ini adalah dalam bentuk distribusi frekuensi dan presentase berupa data jenis kelamin, usia, kadar *c-reaktif protein* dan kadar prokalsitonin dengan menggunakan bantuan program komputer SPSS.

4.6.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel independen dan dependen dengan uji korelasi yang diawali dengan uji normalitas data. Jika data tidak berdistribusi normal, maka digunakan *uji Spearman*, sedangkan jika data berdistribusi normal, digunakan *uji Pearson*. Desain penelitian yang digunakan adalah cross-sectional (potong lintang), dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar *c-reaktif protein* dan prokalsitonin pada pasien sepsis. Batas kemaknaan yang digunakan adalah *p-value* <0,05.

4.7 Alur Kerja Penelitian



Gambar 3. Alur Kerja Penelitian

4.8 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan ijin kaji etik dari komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dengan nomor : _____ dan telah mendapatkan persetujuan dari Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan.

4.9 Pembiayaan Penelitian

Rencana anggaran yang dibuat oleh peneliti bertujuan agar penelitian dapat terlaksanakan dengan baik sampai dengan akhir. Adapun rencana anggaran penelitian sebagai berikut:

Tabel 5. Pembiayaan

Jenis Pengeluaran	Biaya (Rp)
Administrasi	500.000
Kaji Etik	250.000
Transportasi	50.000
Total Pengeluaran	800.000

4.10 Penjadwalan Penelitian

Tabel 6. Penjadwalan Penelitian

	Sept	Okt	Nov	Des	Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun
Perencanaan										
Pengajuan dan persetujuan judul										
Pengajuan kembali judul										
Persiapan dan pengumpulan data										
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**										
Penyusunan dan penyelesaian BAB II **(Tinjauan pustaka, Ringkasan pustaka, dan Kerangka teori)**										
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Definisi operasional dan Kerangka konsep)**										
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode penelitian)**										
Pengumpulan proposal										
Ujian proposal										
Pelaksanaan										
Revisi proposal										
Kaji etik										
Surat izin lokasi penelitian										
Survei lapangan										
Pengambilan data sekunder										

DAFTAR PUSTAKA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2016. p. 801–10.
2. Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul Di, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, et al. The global burden of sepsis: Barriers and potential solutions. Vol. 22, Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2018. p. 123305059.
3. Purba AKR, Mariana N, Aliska G, Wijaya SH, Wulandari RR, Hadi U, et al. The burden and costs of sepsis and reimbursement of its treatment in a developing country: An observational study on focal infections in Indonesia. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020;96:211–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.075
4. Global report on the epidemiology and burden of sepsis : current evidence, identifying gaps and future directions. World Health Organization; 2020. 55 p.
5. Levinson T, Wasserman A. C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
6. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: For or against? Vol. 56, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Walter de Gruyter GmbH; 2018. p. 1193–5.
7. Archana BR, Sangeetha S. Role of Procalcitonin, C-reactive Protein and Total Leucocyte Count in Suspected Cases of Sepsis. Journal of Medical Sciences and Health [Internet]. 2023 Jul 8;9(1):99–103. Available from: https://jmsh.ac.in/articles/role-of-procalcitonin-c-reactive-protein-and-total-leucocyte-count-in-suspected-cases-of-sepsis
8. Su S. Clinical significance of serum procalcitonin and C-reactive protein in patients with septic shock [Internet]. Vol. 13, Int J Clin Exp Med. 2020. Available from: www.ijcem.com/
9. Aristo Suprapto Putra I. Update Tatalaksana Sepsis. Cdk-280 [Internet]. 2019;46(11):681–5. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/download/411/205&ved=2ahUKEwjlktPK3_jvAhUdyzgGHbzHBo4QFjAHegQIHBAC&usg=AOvVaw2xFT0sxE8h0bqkOiE9sGZn
10. Anggraini D, Hasni D AR. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med. 2022;1 no 4(6):335.

11. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: For or against? Vol. 56, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Walter de Gruyter GmbH; 2018. p. 1193–5.

12. Sembiring BD. C-Reaktive Protein. Majalah Ilmiah METHODA. 2021;11(1):35–9.

13. Ansar W. Waliza Ansar · Shyamasree Ghosh Biology of C Reactive Protein in Health and Disease. 2016.

14. Li Q, Gong X. Clinical significance of the detection of procalcitonin and C-reactive protein in the intensive care unit. Exp Ther Med. 2018;15(5):4265–70.

15. Nurhidayanti N. ERBANDINGAN NILAI C-REACTIVE PROTEIN METODE aglutinasi Lateks DAN METODE FLUORESCENCE IMMUNOASSAY (FIA) PADA PASIEN PRA SECTIO. Masker Medika. 2023 Dec 25;11(2):354–60.

16. Harri Kurnia Chandra AZF. 38-270-1-PB. Journal of Anaesthesia and Pain. 2021;2(1):1–10.

17. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. Crit Care. 2004;8(4).

18. Purwanto DS, Astrawinata DAW. Pemeriksaan Laboratorium sebagai Indikator Sepsis dan Syok Septik. Jurnal Biomedik (Jbm). 2019;11(1):1.

19. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, Manoj G. Procalcitonin: A promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care. 2017;5(1):1–7.

20. Geni L, Panjaitan LMR. Hubungan Kadar Procalcitonin (PCT) dengan C-Reactive Protein (Crp) Pada Pasien Infeksi Di Rumah Sakit Pluit. Anakes : Jurnal Ilmiah Analis Kesehatan. 2019;5(1):74–81.

21. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. Biomed Res Int. 2014;2014.

LAMPIRAN 1. Dummy Tabel

1. **Analisis Univariat**

Tabel 7. Tabel Dummy Distribusi Karakterisktik Subjek

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia		
30 - 40	9	30
41 - 50	11	36,7
51 - 60	10	33,3
Jenis Kelamin		
Pria	16	53,3
Wanita	14	46,7
Kadar C-reaktif protein		
C-reaktif protein Normal	7	23,3
C-reaktif protein meningkat	23	76,7
Kadar Prokalsitonin		
Prokalsitonin Normal	0	0
Prokalsitonin Meningkat	30	100

2. **Analisis Bivariat**

Tabel 8. Distribusi korelasi antara kadar C-reaktif protein dan Prokalsitonin

Kadar C-reaktif protein	Prokalsitonin Normal		Prokalsitonin Meningkat		Total
Normal	n	n (%)	n	n (%)	n (%)
Meningkat	n	n (%)	n	n (%)	n (%)
Total	n	n (%)	n	n (%)	n (%)