

# Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) sebagai Prediktor Terjadinya Kematian pada Pasien Kanker dengan Komplikasi Infeksi

<sup>1</sup>Ngakan Ketut Wira Suastika

<sup>1</sup>Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Universitas Udayana  
Denpasar, Indonesia

email: [wira.suastika@unud.ac.id](mailto:wira.suastika@unud.ac.id)

<sup>2</sup>Ketut Suega

<sup>2</sup>Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Profesor  
I.G.N.G Ngoerah  
Denpasar, Indonesia

email: [ksuega@yahoo.com](mailto:ksuega@yahoo.com)

**Abstract—Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengetahui peran kadar *C-reactive protein* (CRP) dalam memprediksi terjadinya kematian pada pasien kanker dengan komplikasi infeksi. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi prospektif pada pasien kanker solid dan hematologi berusia diatas 18 tahun yang menjalani perawatan di rumah sakit. Kurva Kaplan Meier digunakan untuk memperoleh median dan *overall survival*. Analisis *cox regression* digunakan untuk memperoleh *hazard ratio* (HR) kadar CRP dalam memprediksi terjadinya kematian. **Hasil:** Kami mendapatkan perbedaan kurva *survival* pada pasien dengan CRP yang tinggi dibandingkan dengan kadar CRP yang rendah. *Hazard ratio* untuk kadar CRP adalah 11,07 (IK 95% 3,13 – 39,10),  $p < 0,001$ . Pada analisis multivariat, kadar CRP memiliki *adjusted HR* 2,00 (IK 95% 1,33 – 11,98),  $p = 0,048$ ). **Simpulan:** Pasien kanker dengan komplikasi infeksi dengan kadar CRP tinggi memiliki angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar CRP yang rendah. **Implikasi:** kadar CRP dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya kematian pada pasien kanker dengan komplikasi infeksi.

**Kata kunci:** *C-reactive protein*, kanker, infeksi, mortalitas

## I. PENDAHULUAN

Infeksi merupakan penyebab umum kematian pada pasien kanker. Kematian akibat infeksi pada pasien kanker adalah sekitar 60%, terutama pada kanker hematologi. Studi retrospektif terhadap 151.440 pasien kanker mendapatkan bahwa pneumonia dan sepsis merupakan penyebab utama *infection-related mortality* dalam 40 tahun terakhir. Kanker prostat dan kanker payudara adalah kanker paling sering yang berhubungan dengan komplikasi infeksi. Insiden septikemia tertinggi didapatkan pada kanker hematologi [1]. Studi pada 496 pasien kanker solid dan hematologi mendapatkan bahwa sebesar 72,8% disebabkan oleh bakteri Gram-negatif, dengan mortalitas sebesar 22%, namun kematian mencapai 70% ketika pasien tidak mendapatkan antibiotika yang adekuat [2].

*C-reactive protein* (CRP) adalah protein fase akut yang kadarnya meningkat dalam plasma sebagai respons terhadap infeksi, inflamasi, kanker, dan kerusakan jaringan. Pemeriksaan CRP dalam praktik klinis sering digunakan untuk mendiagnosis dan menilai aktivitas penyakit pada kondisi inflamasi dan infeksi [3]. *C-reactive protein* disintesis oleh hepatosit dimana transkripsinya diregulasi oleh sitokin inflamasi seperti interleukin (IL)-6 dan IL-1. Peran CRP selama infeksi tidak sepenuhnya diketahui, CRP dapat mengikat komponen fosfolipid mikroorganisme dan memfasilitasi fagositosis oleh makrofag [3].

Kadar CRP berhubungan dengan prognosis buruk pada kanker solid, antara lain *non skuamous lung cell carcinoma* (NSLCC) [4], *small cell lung cancer* [5], neoplasia neuroendokrin pankreas [6] [7], kanker kolorektal [8], karsinoma sel skuamus pada kepala leher [9], osteosarkoma [10]. Kadar CRP juga dapat memprediksi *survival* yang lebih rendah pada kanker hematologi seperti myeloma multipel [11], *diffuse large B cell type lymphoma* (DLBCL) [11], [12], [13], Limfoma Hodgkin's klasik [14], dan limfoma sistem saraf pusat [15].

Faktor inflamasi seperti CRP mempunyai nilai klinis yang penting dalam penilaian severitas penyakit dan prognosis pasien dengan komplikasi infeksi [16]. Kadar CRP yang tinggi merupakan faktor risiko signifikan terhadap kematian pada pasien dengan komplikasi infeksi [17] [18].

Studi ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan mortalitas berdasarkan kadar CRP pada pasien kanker dengan komplikasi infeksi. Dengan mengetahui peran kadar CRP terhadap kematian, maka biomarker tersebut dapat dipakai sebagai prediktor terjadinya kematian pada pasien kanker dengan komplikasi infeksi.

## II. METODE DAN PROSEDUR

### A. Desain penelitian dan sampel

Penelitian ini merupakan studi retrospektif untuk mengetahui perbedaan *survival* berdasarkan kadar CRP pada pengamatan 28 hari pada pasien kanker dengan sepsis. Pengambilan sampel penelitian dilakukan di Rumah Sakit Professor Ngoerah dari Bulan Mei 2024 sampai dengan September 2024. Sampel didapat menggunakan teknik *consecutive sampling*. Penderita dengan penyakit autoimun, dalam terapi steroid atau imunosupresan, sirosis hepatitis, penyakit ginjal kronis tahap akhir, kehamilan, dan kematian yang tidak berhubungan dengan komplikasi infeksi di eksklusi dalam studi ini.

Setelah pengambilan sampel, pasien ditatalaksana sesuai dengan standar pengobatan komplikasi infeksi dan penyakit dasarnya, kemudian dilakukan *follow up* selama 28 hari untuk mengetahui terjadinya kematian.

Penelitian dilakukan telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (number of approval: 350/ UN14.2.2.VII.14/ LT/ 2022). Pasien atau keluarga secara sukarela menyatakan bersedia untuk ikut serta dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*.

### B. Pengumpulan data dan instrument

Pengambilan sampel darah dilakukan saat pasien masuk rumah sakit. Untuk pemeriksaan kadar CRP, 3ml darah dimasukkan ke tabung sampel kemudian dilakukan sentrifugasi. Kadar CRP diukur dalam serum yang didapatkan melalui sampel darah vena dengan satuan mg/dL. Pemeriksaan CRP serum menggunakan metode *Sandwich-chemiluminescent immunoassay* (CLIA). Kit yang digunakan adalah Human CRP CLIA Kit E-CL-H0043.

### C. Analisis data

Kadar CRP dikategorikan tinggi bila diatas nilai *cut-off* yang diperoleh melalui analisis *receiving operator curve* (ROC), dan rendah bila sama atau dibawah nilai *cut-off*. Median dan *overall survival* berdasarkan kadar CRP diperoleh melalui analisis kurva Kaplan Meier. Uji *log-rank* (Mantel – Cox) digunakan untuk membandingkan distribusi *survival* dua kelompok. Analisis bivariat *cox regression* digunakan untuk memperoleh *hazard rasio* (HR). Variabel dengan nilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat selanjutnya dimasukkan kedalam analisis multivariat *cox regression time independent* untuk mengetahui pengaruhnya terhadap mortalitas.

Semua data dianalisis menggunakan program komputer *SPSS version 25.0* dengan nilai  $p < 0,05$  sebagai batas kemaknaan.

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Karakteristik sampel

Sebanyak 40 subyek masuk dalam penelitian ini. Sebanyak 22 (55%) pasien adalah dengan kanker solid, dengan 31 (77,5%) pasien mengalami sepsis dan 9 (22,5%) mengalami syok sepsis. Didapatkan perbedaan yang signifikan pada kadar CRP pada penderita yang *survive* dan *non-survive*. Perbedaan yang signifikan juga ditemukan berdasarkan severitas infeksi, kadar hemoglobin dan kadar albumin (tabel 1).

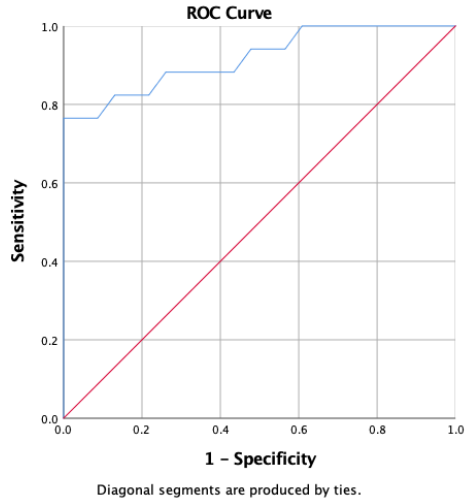
**Tabel 1 Karakteristik sampel**

Variabel	Median (IQR)		nilai p
	<i>Survive</i> (n = 23)	<i>Non-survive</i> (n = 17)	
<b>Umur, tahun</b>	49,0 (18 - 84)	53,00 (22 - 83)	0,479
<b>Kategori umur</b>			
< 60 tahun	17 (73,9)	12 (70,6)	1.000
≥60 tahun	6 (26,1)	5 (29,4)	
<b>Jenis Kelamin, n (%)</b>			
Perempuan	12 (52,2)	6 (35,3)	0,348
Laki-laki	11 (47,8)	11 (64,7)	
<b>Jenis kanker, n (%)</b>			
Kanker <i>solid</i>	14 (60,9)	8 (47,1)	0,523
Kanker hematologi	9 (39,1)	9 (52,9)	
<b>Penyakit dasar, n (%)</b>			
Tanpa penyakit dasar	16 (69,6)	10 (58,8)	0,521
Dengan penyakit dasar	7 (30,4)	7 (41,2)	
<b>Severitas infeksi, n (%)</b>			
Sepsis	22 (95,7)	9 (52,9)	0.02*
Syok sepsis	1 (4,3)	8 (47,1)	
<b>Hemoglobin, gr/dl</b>	9,96 (1,74)	8,16 (1,73)	0.002*
<b>Leukosit, x10<sup>3</sup> µL</b>	11,24 (0,02 – 38,16)	3,05 (0,02 – 369,39)	0,547
<b>Trombosit, x10<sup>3</sup> µL</b>	172 (3 – 693)	70 (4 – 378)	0,109
<b>Albumin, gr/dL</b>	3,14 (1,91 – 4,40)	2,63 (1,41 – 3,53)	0.025*
<b>Kreatinin serum, mg/dL</b>	0,91 (0,41 – 4,24)	1,46 (0,49 – 8,50)	0,061
<b>Kadar CRP, mg/dL</b>	60,10 (31,04)	152,32 (65,85)	<0,001*

**Keterangan:** \* signifikan secara statistik

#### **B. Cut-off Kadar Hepsidin dan CRP dalam memprediksi kematian**

Dengan menggunakan analisis kurva ROC, kami mendapatkan *cut-off* optimal kadar CRP sebesar  $\geq 97,75$  mg/dL untuk memprediksi mortalitas pada pasien kanker dengan komplikasi infeksi (gambar 1 dan tabel 2).



**Gambar 1 Kurva ROC**

**Tabel 2. Nilai *cut-off* kadar CRP dalam memprediksi kematian pasien kanker dengan komplikasi infeksi**

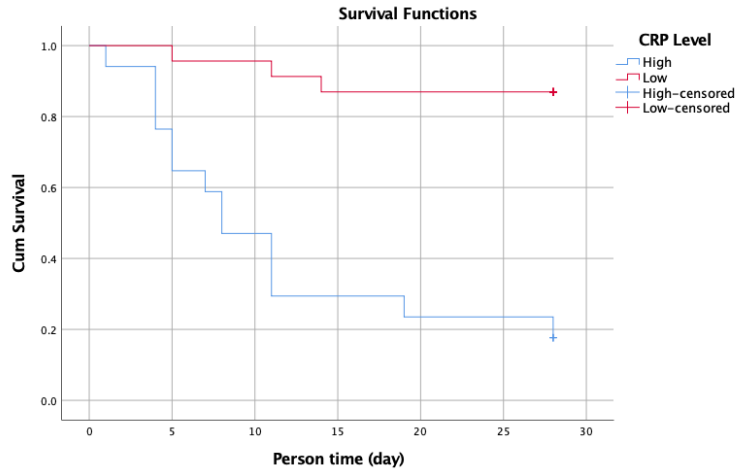
Variabel	Cut-off	Sensitifitas (%)	Spesifisitas (%)	AUC	95% CI	Nilai p
Kadar CRP (mg/dL)	$\geq 97,75$	82,4	87,0	0,918	0,827 – 1,000	0.003*

**Keterangan:** \*signifikan secara statistik

### C. Kurva Kaplan-Meier untuk variabel kadar CRP

Subyek dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan *cut-off* kadar CRP yang diperoleh, yaitu kadar CRP tinggi ( $\geq 97,75$  mg/dL) dan kadar CRP rendah ( $< 97,75$  mg/dL).

Pada kurva Kaplan-Meier didapatkan perbedaan kurva *survival* pada subyek dengan kadar CRP yang tinggi dibandingkan dengan kadar CRP yang rendah. Median *survival* pada subjek dengan kadar CRP tinggi adalah 8 hari, yang artinya bahwa sebanyak 50% subyek telah meninggal dalam waktu 8 hari pengamatan. *Overall survival (OS)* pada kelompok subyek dengan CRP tinggi adalah 17,6% sedangkan OS pada kelompok dengan CRP rendah adalah 87,0% (Gambar 2 dan tabel 3).



Gambar 2 Kurva Kaplan-Meier berdasarkan variabel kadar CRP

Tabel 3. Median dan overall survival untuk kategori kadar CRP

Kategori kadar CRP	95% CI	Median (hari)	95% CI	Overall survival (%)
Tinggi	7,65 – 17,05	8,0	4,77 – 11,23	17,6
Rendah	1,29 – 23,11	-	-	87,0
Semua subyek	16,743 – 23,257	-	-	57,5

#### D. Hazard rasio (HR) dan Adjusted HR kadar CRP dan severitas sepsis

Pada analisis bivariat, Nilai HR untuk variabel kadar CRP adalah 11,07 (3,13 – 39,10),  $p < 0,001$ . Pada analisis multivariat, kadar CRP dan severitas sepsis tetap signifikan secara statistik dengan adjusted HR masing-masing 2,00 (1,33 – 11,98),  $p = 0,045$  dan 5,32 (1,60 – 17,59),  $p = 0,006$  (tabel 4).

Tabel 4. Hazard rasio (HR) dan adjusted HR variabel kadar CRP, severitas infeksi, kadar albumin, dan kadar hemoglobin.

Variabel	Hazard rasio (IK 95%)	p	Adjusted HR (IK 95%)	nilai p
Kadar CRP	11,07 (3,13 – 39,10)	$< 0,001^*$	2,00 (1,33 – 11,98)	0,045*
Severitas infeksi	5,71 (2,14 – 15,26)	0,001*	5,32 (1,60 – 17,59)	0,006*
Kadar albumin	2,37 (0,93 – 7,50)	0,56	2,31 (0,66 – 8,10)	0,189
Kadar hemoglobin	5,77 (1,31 – 25,34)	0,02*	3,11 (0,59 -16,48)	0,182

Keterangan: \* signifikan secara statistik

Penelitian kami mendapatkan perbedaan yang signifikan kadar CRP pada pasien kanker dengan komplikasi infeksi yang survive dan non-survive. Hasil ini sesuai dengan studi Devran *et al* yang mendapatkan perbedaan signifikan kadar CRP pada survivors dan non-survivors [19]. C-reactive protein adalah protein yang diproduksi sebagai respons

terhadap infeksi dan/atau inflamasi. Karena kadar CRP meningkat secara signifikan selama inflamasi akut, pemeriksaan ini dapat digunakan untuk menunjukkan adanya penyakit inflamasi atau infeksi yang berat [3].

Kami mendapatkan *cut-off* kadar CRP sebesar  $\geq 97,75$  mg/dL, hasil ini juga tidak jauh berbeda dengan studi Devran *et al* yang mendapatkan *cut-off* 100 mg/dL untuk memprediksi kematian pada pasien sepsis yang dirawat di ICU [19]. Pada analisis *survival* menggunakan kurva Kaplan-Meier kami mendapatkan perbedaan *survival* pada penderita kanker dengan komplikasi infeksi dengan kadar CRP tinggi dibandingkan kadar CRP rendah. Hasil ini sesuai dengan studi Devran *et al* yang mendapatkan bahwa kadar CRP > 100 mg/dL ditemukan sebagai faktor risiko kematian dengan odds rasio (OR): 3,76, (IK 95% 1,68-8,40,  $p < 0,001$ ) pada analisis bivariat [19].

Bukti menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP di sirkulasi dikaitkan dengan prognosis yang buruk terlepas dari stadium tumor [20]. Kadar CRP yang bersirkulasi dapat mencerminkan agresivitas tumor. Kenaikan kadar CRP umumnya sebanding dengan tingkat kerusakan jaringan. Pemeriksaan kadar CRP pada saat diagnosis tidak hanya berperan sebagai biomarker inflamasi, tetapi juga dapat membantu klinisi untuk menentukan severitas infeksi dan progresifitas kanker, sehingga dapat memandu pemberian terapi [21]. Mortalitas pada pasien kanker dengan komplikasi infeksi dapat diturunkan dengan terapi antibiotic secara dini [22]. Pemeriksaan kadar CRP plasma sangat sesuai untuk praktik klinis karena merupakan pemeriksaan yang sederhana, memberikan hasil yang cepat, dan berbiaya rendah.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain merupakan studi *single-center*, dan tidak memeriksa perubahan kadar CRP plasma secara serial untuk menentukan hubungannya dengan mortalitas.

#### IV. KESIMPULAN

Pasien kanker dengan komplikasi infeksi dengan kadar CRP tinggi memiliki angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar CRP normal/rendah. Kadar CRP plasma inisial dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien kanker yang mengalami komplikasi infeksi. Penelitian prospektif multisenter lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi temuan ini.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Udayana atas bantuan dana yang telah diberikan untuk penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. K. Elfaituri *et al.*, 'Incidence of Infection-related mortality in cancer patients: Trend and survival analysis.', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 37, no. 15<sub>suppl</sub>, pp. e23095–e23095, 2019, doi: 10.1200/JCO.2019.37.15<sub>suppl</sub>.e23095.
- [2] B. Islas-Muñoz, P. Volkow-Fernández, C. Ibanes-Gutiérrez, A. Villamar-Ramírez, D. Vilar-Compte, and P. Cornejo-Juárez, 'Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality', *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 71, 2018, doi: 10.1016/j.ijid.2018.03.022.
- [3] J. D. Faix, 'Biomarkers of sepsis', 2013. doi: 10.3109/10408363.2013.764490.
- [4] G. Leuzzi *et al.*, 'Baseline C-reactive protein level predicts survival of early-stage lung cancer: Evidence from a systematic review and meta-analysis', 2016. doi: 10.5301/tj.5000522.
- [5] S. Hong, Y. A. Kang, B. C. Cho, and D. J. Kim, 'Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer', *Yonsei Med J*, vol. 53, no. 1, 2012, doi: 10.3349/ymj.2012.53.1.111.
- [6] D. Wiese, K. Kampe, J. Waldmann, A. E. Heverhagen, D. K. Bartsch, and V. Fendrich, 'C-reactive protein as a new prognostic factor for survival in patients with pancreatic neuroendocrine Neoplasia', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 101, no. 3, 2016, doi: 10.1210/jc.2015-3114.
- [7] S. Mitsunaga *et al.*, 'C-Reactive Protein Level Is an Indicator of the Aggressiveness of Advanced Pancreatic Cancer', *Pancreas*, vol. 45, no. 1, 2016, doi: 10.1097/MPA.0000000000000465.
- [8] R. V. Cooney, W. Chai, A. A. Franke, L. R. Wilkens, L. N. Kolonel, and L. Le Marchand, 'C-reactive protein, lipid-soluble micronutrients, and survival in colorectal cancer patients', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 22, no. 7, 2013, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0199.
- [9] B. Å. Andersson *et al.*, 'Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  and C-reactive protein as biomarker for survival in head and neck squamous cell carcinoma', *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 140, no. 3, 2014, doi: 10.1007/s00432-014-1592-8.
- [10] X. Song *et al.*, 'Systemic Inflammatory Markers for Predicting Overall Survival in Patients with Osteosarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis', 2021. doi: 10.1155/2021/3456629.

- [11] D. S. Kim *et al.*, 'Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma', *Korean Journal of Internal Medicine*, vol. 32, no. 4, 2017, doi: 10.3904/kjim.2016.054.
- [12] H. J. A. Adams *et al.*, 'Prognostic value of anemia and C-reactive protein levels in diffuse large B-cell lymphoma', *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 15, no. 11, 2015, doi: 10.1016/j.clml.2015.07.639.
- [13] J. Wang, M. Zhou, X. Wang, J. Xu, B. Chen, and J. Ouyang, 'Pretreatment C-reactive protein was an independent prognostic factor for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP', *Clinica Chimica Acta*, vol. 459, 2016, doi: 10.1016/j.cca.2016.05.033.
- [14] R. Haase *et al.*, 'Evaluation of the prognostic meaning of C-reactive protein (CRP) in children and adolescents with classical hodgkins lymphoma (HL)', *Klin Padiatr*, vol. 224, no. 6, 2012, doi: 10.1055/s-0032-1323824.
- [15] J. Zuo *et al.*, 'C-reactive protein levels, the prognostic nutritional index, and the lactate dehydrogenase-to-lymphocyte ratio are important prognostic factors in primary central nervous system lymphoma: a single-center study of 223 patients', *Neurosurg Rev*, vol. 47, no. 1, 2024, doi: 10.1007/s10143-023-02248-1.
- [16] P. Liang and F. Yu, 'Value of CRP, PCT, and NLR in Prediction of Severity and Prognosis of Patients With Bloodstream Infections and Sepsis', *Front Surg*, vol. 9, 2022, doi: 10.3389/fsurg.2022.857218.
- [17] H. Sano *et al.*, 'Risk factors for sepsis-related death in children and adolescents with hematologic and malignant diseases', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 50, no. 2, 2017, doi: 10.1016/j.jmii.2015.04.002.
- [18] O. Karasahin, P. T. Tasar, O. Timur, F. Yıldırım, D. N. Binici, and S. Sahin, 'The value of C-reactive protein in infection diagnosis and prognosis in elderly patients', *Aging Clin Exp Res*, vol. 30, no. 6, 2018, doi: 10.1007/s40520-017-0821-9.
- [19] Ö. Devran *et al.*, 'C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit', *Multidiscip Respir Med*, vol. 7, no. 6, 2012, doi: 10.1186/2049-6958-7-47.
- [20] C. S. D. Roxburgh and D. C. McMillan, 'Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer', 2010. doi: 10.2217/fon.09.136.
- [21] W. Ansar and S. Ghosh, 'Biology of C reactive protein in health and disease', *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*, pp. 1–301, 2016, doi: 10.1007/978-81-322-2680-2.
- [22] H. Sano *et al.*, 'Risk factors for sepsis-related death in children and adolescents with hematologic and malignant diseases', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 50, no. 2, 2017, doi: 10.1016/j.jmii.2015.04.002.