

Peran *Procalcitonin* sebagai Penanda Inflamasi Sistemik pada Sepsis

Dana Dharaniyadewi¹, Khie Chen Lie², Suhendro Suwarto²,

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Terapi antibiotika awal dan tepat merupakan faktor yang penting untuk kesintasan pasien sehingga diperlukan pemeriksaan yang cepat dan akurat untuk deteksi adanya bakteri di sirkulasi. PCT merupakan biomarker yang paling sering dipelajari dan rutin digunakan dalam praktik klinik dan rekomendasi saat ini di beberapa negara. Kadar PCT serum meningkat pada sepsis. Kadar PCT normal di bawah 0,5 ng/mL dan kadar PCT > 2 ng/mL memiliki risiko tinggi untuk sepsis. PCT lebih unggul daripada CRP untuk diagnosis dan prognosis sepsis pada pasien kritis tetapi penggunaannya harus tetap diiringi dengan penilaian secara klinis. Hal ini terutama penting pada awal infeksi atau pasien dengan infeksi fokal dan pasien pembedahan. PCT mungkin lebih baik untuk menyingkirkan diagnosis sepsis daripada untuk diagnosis sepsis itu sendiri pada pasien kritis terutama jika dilakukan pemeriksaan PCT serial. Pemeriksaan PCT juga dapat digunakan untuk membantu dalam penggunaan antibiotika. Pemeriksaan PCT dapat digunakan untuk menghindari penggunaan antibiotika yang tidak diperlukan pada pasien kritis dengan gejala SIRS tanpa infeksi; walaupun demikian, emeriksaan PCT tetap harus diinterpretasikan sesuai dengan temuan klinis dan parameter laboratoris lainnya.

Kata kunci. procalcitonin, sepsis

PENDAHULUAN

Infeksi bakteri dan sepsis merupakan masalah yang sering terjadi pada pasien kritis, baik sebagai penyebab perawatan maupun sebagai infeksi nosokomial selama perawatan. Pemberian terapi antibiotika awal yang efektif pada infeksi menurunkan morbiditas dan mortalitas. Pemberian antibiotika harus diatur sedemikian sehingga mencegah terjadinya resistensi antibiotika.¹

Pasien dalam kondisi kritis sering memberikan gejala *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). SIRS sering terjadi pada pasien setelah pembedahan, trauma, inflamasi berat seperti pankreatitis dan infeksi. Jika terdapat sepsis maka pemberian terapi suportif saja tidaklah cukup. Karena itu, dibutuhkan cara yang praktis untuk menentukan adanya dan beratnya derajat sepsis. Adanya diagnosis sepsis membutuhkan terapi yang spesifik dan cepat termasuk pemberian antibiotika dan kontrol sumber infeksi. Sepsis juga memiliki prognosis yang lebih buruk daripada SIRS. Keterlambatan diagnosis dan pemberian antibiotika pada pasien sepsis akan meningkatkan mortalitas. Karena itu, membedakan sepsis dan SIRS sangatlah penting. Berbagai penanda diagnostik telah digunakan untuk mengkonfirmasi atau mengeksklusi diagnosis sepsis.¹⁻³

Kultur darah merupakan uji baku emas pada sepsis. Namun hasil kultur biasanya baru didapatkan 12 sampai 48 jam kemudian. Kultur darah pada sekitar 15% pasien sepsis memberikan hasil yang negatif. Hal ini disebabkan antara lain karena organisme penyebab tidak dapat tumbuh pada media kultur yang biasa. Penyebab lainnya adalah kondisi sepsis tidak disebabkan oleh bakteremia tetapi aktivasi sitokin pirogenik dengan bakteremia transien. Terapi antibiotika awal dan tepat merupakan faktor yang penting untuk kesintasan pasien sehingga diperlukan pemeriksaan yang cepat dan akurat untuk deteksi adanya bakteri di sirkulasi.^{4,5}

Berbagai biomarker untuk diagnosis sepsis yang dapat digunakan antara lain procalcitonin (PCT), berbagai interleukin (IL), hitung eosinofil, adrenomedulin (ADM) dan pro-ADM, *atrial natriuretic peptide* (ANP) dan pro-ANP, pro-vasopresin (copeptin), interferon-γ (IFN-γ), *triggering receptor expressed on myeloid cells 1* (TREM-1) dan resistin. PCT merupakan biomarker yang paling sering dipelajari dan rutin digunakan dalam praktik klinik dan rekomendasi saat ini di beberapa negara. Kadar PCT serum meningkat pada sepsis. Kadar PCT normal di bawah 0,5 ng/mL dan kadar PCT > 2 ng/mL memiliki risiko tinggi untuk sepsis. Waktu paruh kadar PCT adalah 24–36 jam. Meta analisis oleh Uzzan dkk mendapatkan hasil bahwa

PCT lebih baik daripada *C-reactive protein* (CRP) dalam membedakan SIRS dan sepsis.¹⁻³

Studi oleh Meynaar dkk menyimpulkan bahwa kadar PCT lebih baik daripada penanda lainnya (seperti *C-reactive protein* (CRP), *lipopolysaccharide binding protein* (LBP), interleukin-6 (IL-6)) dalam membedakan SIRS dan sepsis pada pasien kritis. Jika kadar PCT dalam 24 jam pertama perawatan di ICU di bawah 2 ng/mL, sepsis akibat infeksi bakteri dapat dieksklusi (*negative predictive value* 97%). Jika kadar PCT lebih dari 10 ng/mL, kemungkinan sepsis akibat infeksi bakteri besar (*positive predictive value* 88%). Dari penelitian ini, PCT lebih berguna dalam eksklusi sepsis daripada untuk diagnosis sepsis. PCT dapat membantu menentukan tindakan selanjutnya untuk hasil yang lebih baik, menurunkan mortalitas dan mencegah pemeriksaan diagnostik dan tata laksana yang tidak perlu.²

Biomarker sepsis harus memberikan informasi tambahan terhadap penilaian klinis (anamnesis dan pemeriksaan fisik) dan pemeriksaan lainnya (misal CRP dan hitung jenis leukosit). Biomarker harus dapat membedakan secara akurat apakah penyebab SIRS adalah infeksi bakteri atau infeksi virus atau non-infeksi serta harus tersedia dan efektif secara biaya. Penggunaan biomarker juga diharapkan dapat memperlihatkan beratnya infeksi dan dapat digunakan sebagai pedoman terapi yang efektif. Penelitian mengenai PCT sebagai alat diagnostik dan prognostik serta kegunaannya sebagai pedoman penggunaan antibiotika cukup banyak diteliti.¹

APAKAH PROCALCITONIN ITU?

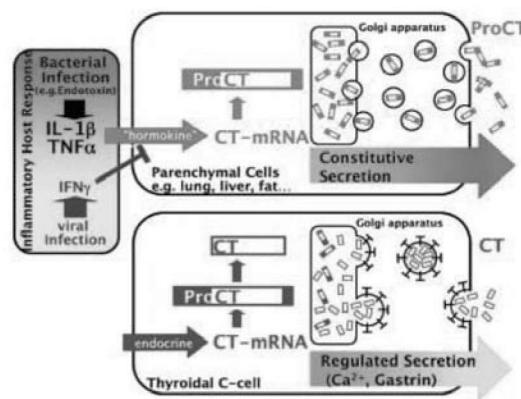
PCT adalah suatu protein fungsional yang terdiri dari 114 sampai 116 asam amino. PCT merupakan suatu protein yang aktif secara imunologis namun berbeda dari molekul peradangan lainnya seperti sitokin, protein fase akut. PCT memiliki fungsi khusus dan tubuh mengatur kadarnya dengan sangat ketat.⁶ PCT merupakan prekursor hormon kalsitonin dan disintesis secara fisiologis oleh sel C kelenjar tiroid. Jika tidak terdapat infeksi, transkripsi gen CALC-I dihambat dan ekspresinya hanya ditemukan di sel neuroendokrin tiroid dan paru. Pada kondisi fisiologis normal, kadar PCT serum rendah (< 0,1 ng/mL).^{1, 7-9} Eliminasi PCT tidak jelas. PCT kemungkinan mengalami degradasi oleh proteolisis, sama seperti protein plasma lainnya. Peranan ginjal untuk ekskresi PCT sangat kecil sehingga tidak terdapat akumulasi PCT pada pasien dengan gagal ginjal yang berat.¹⁰

Pada infeksi bakteri, PCT juga disintesis di berbagai jaringan ekstratiroid. Infeksi mikroba dan berbagai inflamasi menyebabkan peningkatan ekspresi gen CALC-I

dan pelepasan *procalcitonin* dari semua sel parenkim seperti sel paru, hati dan lemak. Jumlah *procalcitonin* yang dilepaskan lebih banyak daripada sel darah dalam sirkulasi sehingga hal ini mengindikasikan mekanisme pertahanan tubuh yang berasal dari jaringan, bukan sel darah putih. Pelepasan produk gen CALC dapat diinduksi langsung oleh toksin mikroba (yaitu endotoksin) atau secara tidak langsung melalui respon pejamu humorai atau selular (yaitu IL-1b, TNF- α , IL-6) ataupun oleh sitokin yang dilepaskan saat terjadinya infeksi virus.^{1, 7-9, 11} Jaringan adiposa misalnya merupakan salah satu sumber kalsitonin dan prekursor kalsitonin yang diinduksi oleh sepsis atau inflamasi. Saat terjadi sepsis, terjadi peningkatan ratusan kali ekspresi kalsitonin dan PCT di jaringan adiposa.¹²

Sekresi PCT sistemik merupakan komponen respon inflamasi yang cukup spesifik untuk infeksi bakteri sistemik. PCT sangat meningkat pada infeksi bakteri dibandingkan pada infeksi virus atau infeksi bakteri lokal atau intrasel (contoh *Mycoplasma pneumoniae*). Beberapa studi memperlihatkan bahwa bakteremia Gram negatif menyebabkan peningkatan PCT yang lebih tinggi daripada bakteremia Gram positif. Kadar PCT pada sepsis juga tidak dipengaruhi oleh steroid.^{1, 7, 8}

Procalcitonin merupakan suatu protein yang terlibat dalam imunopatogenesis sepsis. Peningkatan PCT terjadi pada pasien imunokompeten dengan sepsis dan meningitis bakterial. Pada orang sehat juga dapat terjadi peningkatan PCT setelah mendapatkan injeksi endotoksin. Peningkatan PCT terjadi pula pada berbagai kondisi seperti *toxic shock syndrome*, komplikasi infeksi paskaoperasi, kolangitis, pankreatitis dengan infeksi, malaria dan fungemia.^{3, 7, 8} Peningkatan PCT secara langsung berkaitan dengan keparahan penyakit dan mortalitas. Peningkatan kadar PCT selama infeksi dapat menjadi penanda awal sepsis dan indikator mortalitas.¹²



Gambar 1. Diagram skematik ekspresi gen CALC-I di sel adiposa dan sel C tiroid⁹

PCT serum mulai meningkat 4 jam setelah awitan infeksi bakteri sistemik dan mencapai puncaknya dalam 8–24 jam dengan waktu paruh sekitar 24 jam. Sedangkan CRP meningkat perlahan dan mencapai puncak 36 jam setelah onset infeksi. Dari suatu studi mendapatkan peningkatan PCT pada gangguan ginjal tanpa adanya infeksi. PCT juga dapat meningkat setelah trauma atau pembedahan terutama operasi abdominal mayor dan pankreatitis. Beberapa studi memperlihatkan peningkatan PCT 12–24 jam setelah operasi tanpa adanya infeksi dan kemudian kembali normal. Sedangkan CRP dan hitung jenis leukosit dapat tetap tinggi untuk beberapa hari setelah operasi tanpa ada adanya infeksi.^{1,3}

PROCALCITONIN SEBAGAI PENANDA DIAGNOSIS

Sebuah biomarker dapat berguna sebagai alat diagnostik pada sepsis bakterial jika kadarnya meningkat pada awal kondisi infeksi.¹ Terdapat berbagai studi yang mempelajari kemampuan diagnostik PCT pada pasien kritis dan kemampuan PCT untuk membedakan SIRS dan sepsis bakterial. Peningkatan PCT akibat infeksi terjadi lebih cepat daripada *C-reactive protein* (CRP) dan turun lebih cepat ketika infeksi telah terkontrol. Hal ini membuat PCT merupakan suatu penanda yang baik untuk diagnosis dini dan pengawasan infeksi.¹³

PCT juga dapat meningkat pada kondisi non infeksi sehingga PCT lebih baik digunakan untuk menyingkirkan adanya infeksi bakteri sistemik. Hasil negatif palsu dapat ditemukan jika pemeriksaan dilakukan pada awal perjalanan infeksi. Karena itu, pemeriksaan harus dilakukan 6–12 jam kemudian. Namun, jika semua hasil kultur mikrobiologis negatif dan sumber infeksi tidak dapat dijelaskan dalam 24 jam dengan hasil PCT yang tetap rendah maka pemberian antibiotika dapat dihentikan dan harus dipikirkan diagnosis lainnya.¹

Studi oleh Giamarellos-Bourboulis EJ dkk memperlihatkan bahwa PCT dapat digunakan sebagai alat diagnostik yang baik untuk deteksi infeksi sistemik pada pasien dengan *febrile neutropenia*. Pada studi ini mendapatkan perbedaan kadar PCT yang bermakna pada pasien sepsis dan infeksi lokal yang sebelumnya mendapatkan kemoterapi. Kadar PCT 0,5–1,0 ng/mL menandakan infeksi lokal; kadar >1,0 ng/mL menandakan kemungkinan penyebaran infeksi bakteri melalui darah dan kadar >2,0 ng/mL menandakan respon sepsis.⁸

Kadar PCT serum yang rendah menandakan tidak adanya bakteremia atau sepsis pada usia lanjut. Studi oleh Caterino JM dkk menunjukkan kadar PCT >0,2 ng/mL sensitif untuk penanda bakteremia pada pasien berusia

di atas 65 tahun dengan sensitivitas 93% dan spesifitas 57%. Pada batas kadar PCT yang diambil 0,5 ng/mL maka sensitivitas hanya sebesar 52–85%.¹⁴

Dari penelitian terhadap binatang memperlihatkan bahwa pemberian PCT eksogen pada hewan sepsis meningkatkan mortalitas dan pemberian antibodi PCT melindungi terhadap terjadinya hasil yang fatal. PCT juga merupakan penanda yang berkaitan dengan keparahan sepsis. Berbagai studi menunjukkan kemampuan PCT dalam diagnosis bakteremia.⁷

Studi oleh Gaini S dkk menunjukkan kadar PCT meningkat sesuai beratnya infeksi dimana median kadar pada pasien sepsis berat sebesar 4,4 ng/mL dan pasien syok sepsis sebesar 46,1 ng/mL. Studi ini memperlihatkan terjadinya peningkatan kadar PCT 20 kali lipat pada pasien bakteremia dibandingkan pasien yang tidak mengalami bakteremia.⁷

Li dkk melakukan suatu studi potong lintang terhadap 98 pasien sirosis hepatis di instalasi gawat darurat untuk menentukan ketepatan *procalcitonin* sebagai alat diagnosis infeksi bakteri pada pasien sirosis hepatis. Studi ini mendapatkan kadar rata-rata PCT sebesar 7,9 ng/mL pada kelompok sepsis dan 0,4 ng/mL pada kelompok nonsepsis. Studi ini memperlihatkan bahwa pengukuran PCT sama baiknya dengan pengukuran CRP untuk identifikasi infeksi bakteri pada sirosis hepatis dengan nilai batas PCT adalah 0,49 ng/mL.¹⁵

Sinha dkk melakukan suatu studi untuk menilai kegunaan pemeriksaan PCT semikuantitatif sebagai penanda sepsis pada pasien kritis. Dengan menggunakan batas 0,5 ng/mL atau lebih, sepsis dapat dideteksi pada 19 dari 21 pasien sepsis tetapi terdapat 3 pasien tanpa sepsis dengan kadar PCT lebih dari 0,5 ng/mL (sensitivitas 90%; spesifitas 84%). Sedangkan jika digunakan batas 2 ng/mL atau lebih sebagai penanda sepsis didapatkan sensitivitas 85,7% dan spesifitas 94,7%.¹⁶

Balci dkk mendapatkan bahwa PCT merupakan parameter diagnostik yang akurat untuk membedakan SIRS dan sepsis pada pasien di ruang rawat intensif. Kadar CRP, TNF- α dan IL-6 tidak berbeda bermakna antara SIRS, sepsis dan syok sepsis pada penelitian ini sedangkan kadar PCT, IL-2 dan IL-8 berbeda bermakna antara kelompok pasien SIRS, sepsis dan syok sepsis. Sensitivitas dan spesifitas PCT didapatkan tertinggi di antara berbagai penanda lainnya yaitu sebesar 85% dan 91%.¹⁷

Penggunaan PCT sebagai penanda diagnosis bakteremia dan sepsis di ruang gawat darurat pada pasien dewasa dilakukan oleh Riedel dkk. Studi ini melakukan perbandingan pemeriksaan kultur darah dan kadar PCT.

Kadar PCT berbeda bermakna pada pasien dengan kultur darah positif dan negatif ($p = 0,00007$) dan pada pasien dengan kultur darah positif untuk patogen dan kultur darah positif untuk kontaminan ($p = 0,01$). Kadar PCT tidak berbeda bermakna pada pasien dengan kultur darah negatif dan kultur darah positif untuk kontaminan ($p = 0,39$). Jika digunakan batas kurang dari 0,1 ng/mL, PCT memiliki *negative predictive value* (NPV) sebesar 96,3% untuk menyingkirkan bakteremia pada pasien di ruang gawat darurat. Studi ini menyimpulkan bahwa pada PCT merupakan penanda yang berguna untuk menyingkirkan bakteremia jika kadar PCT kurang dari 0,1 ng/mL. Kadar PCT lebih dari 1,0 ng/mL merupakan indikator adanya bakteremia dan kultur darah diperlukan untuk konfirmasi dan identifikasi adanya organisme bakteri. Pada pasien dengan kadar PCT antara 0,1 dan 1,0 ng/mL, kultur darah masih diperlukan untuk menyingkirkan bakteremia.⁵

Studi oleh Tsangaris dkk pada pasien yang dirawat ruang rawat intensif selama lebih dari 10 hari memperlihatkan kemampuan PCT dalam mendiagnosis infeksi. Kadar PCT $> 0,15$ ng/mL memiliki sensitivitas sebesar 96% sedangkan jika kadar PCT $> 1,16$ ng/mL memiliki spesifitas sebesar 100% untuk adanya infeksi.¹⁸

PCT sangat berguna untuk membantu dalam diagnosis adanya infeksi bakteri pada pasien yang mengalami perburukan sejak pasien dirawat. Pneumonia terkait ventilator (*ventilator-associated pneumonia/VAP*) merupakan salah satu masalah tersering, dimana diagnosis sering kali menjadi suatu permasalahan karena gejala klinis sering tidak spesifik dan tidak ada standar emas pemeriksaan untuk diagnosis. Pemeriksaan mikrobiologis sering kali juga sulit untuk diinterpretasi karena adanya kolonisasi kuman di saluran nafas sehingga dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis dan pengobatan dari VAP dan hasil akhir yang buruk. Meskipun demikian, *over-diagnosis* dari VAP juga sering kali terjadi. Karena itu, uji diagnostik yang menandakan adanya infeksi bakteri saluran nafas awal merupakan suatu hal yang penting.¹

Charles dkk membandingkan kadar PCT pada 70 pasien dengan terbukti VAP, bakteremia dan tersangka VAP tetapi tidak terbukti. Kadar PCT pada hari 0 lebih tinggi pada kelompok yang terbukti mengalami infeksi (5,5 dan 0,7 ng/mL). Sensitivitas dan spesifitas PCT dalam diagnosis VAP pada hari 0 sebesar 65,2% dan 83%. Luyt dkk mengukur PCT sebelum dan pada hari pertama pada 73 pasien tersangka VAP. Pada studi ini mendapatkan sensitivitas dan spesifitas PCT sebesar 72 dan 24%. Peningkatan PCT memiliki sensitivitas 41% dan spesifitas 85%. Tsangaris dkk membandingkan kemampuan PCT dibandingkan CRP dan hitung jenis leukosit

untuk diagnosis pada 27 pasien di ruang rawat intensif selama 10 hari dan terbukti mengalami infeksi (bakteremia, saluran nafas atau intraabdomen) dibandingkan dengan 23 pasien tanpa infeksi. Sensitivitas dan spesifitas untuk PCT dengan batas 1,0 ng/mL sebesar 70% dan 91%. Pada studi ini juga menemukan perbedaan kadar PCT yang signifikan pada hari 0 dan hari 10. Pemeriksaan PCT serial dua atau tiga kali setiap minggu dan pada hari pertama infeksi dicurigai mungkin bermanfaat secara klinis untuk identifikasi pasien infeksi terkait pelayanan kesehatan. Penggunaan PCT pada kondisi ini dapat mengurangi penggunaan antibiotika yang tidak diperlukan pada pasien yang mengalami perburukan bukan akibat infeksi.¹

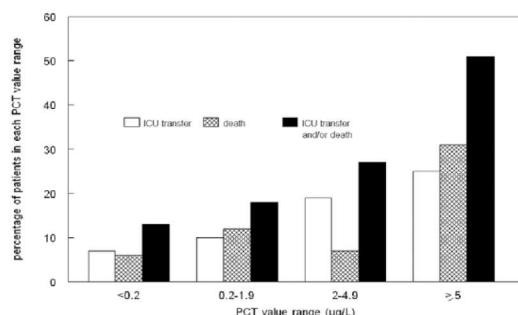
PROCALCITONIN SEBAGAI PENANDA PROGNOSIS

Perubahan berbagai parameter dapat digunakan untuk memperkirakan evolusi sepsis dan hasil keluaran. Dari studi oleh Castelli dkk memperlihatkan bahwa hanya pasien yang mengalami perbaikan yang menunjukkan perbaikan kadar CRP, PCT, skor SOFA dan skor sepsis lainnya.¹⁹ Konsentrasi PCT dan CRP pada pasien dengan disfungsi organ lebih tinggi daripada pasien dengan infeksi saja. Kadar CRP tetap tinggi walaupun keadaan disfungsi organ dan inflamasi sistemik tidak berat. Sedangkan kadar PCT meningkat sesuai dengan beratnya disfungsi organ, sepsis berat atau syok sepsis. Kadar PCT mencapai puncak lebih cepat dan menurun lebih cepat daripada CRP. CRP tidak berguna untuk memantau perkembangan dari sepsis menjadi sepsis berat dan syok sepsis, menilai adanya komplikasi sepsis pada pasien trauma karena kadarnya tetap tinggi. Peningkatan kadar CRP pada saat awal perawatan berkaitan dengan peningkatan risiko gagal organ dan kematian.^{1, 6, 19}

Studi oleh Castelli dkk mendapatkan kadar CRP meningkat pada pasien dengan SIRS atau tanpa SIRS meskipun kadar CRP lebih tinggi pada pasien dengan sepsis atau syok sepsis. Namun selama perawatan tidak terdapat perubahan kadar CRP yang signifikan pada pasien sepsis. Kadar CRP mencapai kadar puncak dalam 2–3 hari dan tetap tinggi selama beberapa hari kemudian. Peningkatan PCT sangat berbeda pada pasien sepsis dengan SIRS. Kadar PCT meningkat atau menurun lebih cepat daripada CRP karena berkaitan dengan kinetika PCT. Kadar PCT pada sepsis atau syok sepsis mencapai kadar puncak dalam 1 hari dan hal ini dapat membantu diagnosis lebih cepat 24–48 jam sebelum terjadi peningkatan CRP. Studi ini menyimpulkan bahwa peningkatan dan penurunan kadar PCT berkaitan dengan perburukan atau perbaikan dari sepsis dan respon inflamasi sistemik.¹⁹

Tabel 1. Kadar PCT menurut status disfungsi organ¹

Status disfungsi organ	PCT (mean \pm SE; ng/mL)
Pasien yang tidak mengalami multiorgan dysfunction syndrome (MODS)	4,47 \pm 1,22
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	10,48 \pm 4,77
ARDS dengan gagal ginjal akut (GGA)	8,08 \pm 2,25
ARDS dengan AKI dan koagulasi intravaskular diseminata (KID)	32,72 \pm 13,41
ARDS dengan AKI, KID dan gagal jantung	43,35 \pm 20,98

**Gambar 2. Hubungan antara keparahan penyakit dan kadar PCT²⁰**

Hausfater dkk melakukan suatu studi prospektif pada pasien demam yang masuk ke unit gawat darurat. Pada studi ini didapatkan 51% pasien dengan kadar PCT 5 $\mu\text{g/L}$ atau lebih besar pada saat awal mengalami kematian atau perawatan di ruang rawat intensif pada hari ke-30. Sedangkan angka mortalitas atau perawatan di ruang rawat intensif pada kelompok pasien yang tidak mengalami peningkatan PCT hanya sebesar 13%. Analisis univariat pada studi ini memperlihatkan bahwa usia, suhu tubuh, hitung leukosit, CRP dan PCT berbeda bermakna pada pasien dengan kondisi kritis. Sedangkan dari analisis multivariat didapatkan kadar PCT $\geq 2 \mu\text{L}$, CRP $\geq 40 \text{ mg/L}$, denyut jantung lebih dari 120 kali/menit berkaitan dengan kondisi kritis.²⁰

Studi oleh Jensen dkk melakukan pengukuran PCT harian pada 472 pasien kritis dan hasilnya dikaitkan dengan semua penyebab mortalitas pada 90 hari. Studi ini mendapatkan kadar PCT tertinggi dan peningkatan PCT $> 1.0 \text{ ng/mL}$ merupakan prediktor independen terjadinya mortalitas pada hari ke-90. Risiko relatif mortalitas meningkat setiap harinya seiring dengan peningkatan PCT sebesar 1,8 (95% CI 1,4–2,4) pada hari pertama; 2,2 (95% CI 1,6–3,0) pada hari kedua dan 2,8 (95% CI 2,0–3,8) pada hari ketiga. Sebaliknya, kadar CRP dan hitung jenis leukosit tidak dapat menjadi prediktor mortalitas.¹

Studi oleh Tsangaris dkk memperlihatkan bahwa kadar PCT yang tinggi atau semakin meningkat merupakan penanda untuk prognosis yang buruk. Nilai median kadar

PCT pada pasien yang selamat pada 28 hari sebesar 0,28 ng/mL dan pada pasien yang meninggal sebesar 1,07 ng/mL ($p < 0,004$). Konentrasi PCT diperiksa secara berturut-turut pada hari 1, 2, 3 dan 4 dan didapatkan kecenderungan peningkatan kadar PCT pada pasien yang meninggal. Studi ini juga mendapatkan konentrasi PCT kurang dari 0,5 ng/mL pada hari ketiga setelah munculnya demam berkaitan dengan prognosis yang baik.¹⁸

Charles PE dkk melakukan sebuah studi kohort observasional pada 180 pasien sepsis di ruang rawat intensif. Pada studi ini dilakukan pengukuran PCT serial dari hari pertama sampai keempat. Studi ini menghasilkan angka mortalitas 28 hari sebesar 24,4%. Usia, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II pada saat masuk perawatan dan skor SOFA pada hari pertama sepsis berkaitan dengan hasil akhir yang buruk. Syok sepsis yang terjadi sejak awal juga lebih sering ditemukan pada pasien yang meninggal daripada yang hidup (63,3% vs 32,8%, $p < 0,01$). Hal lain yang berbeda bermakna antara pasien yang meninggal dan yang hidup antara lain kadar laktat dan hitung trombosit. Kadar PCT awal tidak berbeda bermakna meskipun didapatkan nilai PCT yang jauh lebih besar pada pasien yang meninggal. Kadar PCT secara bermakna lebih tinggi pada pasien yang meninggal pada hari ketiga dan keempat. Dari studi ini mendapatkan bahwa perbedaan kadar PCT pada hari kedua dan ketiga merupakan suatu prediktor untuk hasil yang buruk dengan rasio odds sebesar 2,94 kali. Penurunan kadar PCT pada hari kedua dan ketiga lebih dari 30% berkaitan dengan kesintasan yang baik pada studi tersebut. Berbagai studi lain mendapatkan juga bahwa kadar PCT awal dapat digunakan sebagai prediktor kematian namun studi lain mendapatkan bahwa kadar PCT pada beberapa hari kemudian baru dapat digunakan sebagai prediktor kematian. Studi lain menyatakan bahwa kinetika PCT yang lebih berperan sebagai prediktor kematian daripada kadar awal atau kadar puncak PCT.²¹

Suatu studi observasional prospektif oleh Karlsson dkk memperlihatkan bahwa pemeriksaan PCT pada jam ke-0 atau jam ke-72 tidak berbeda bermakna antara pasien yang hidup dan meninggal. Namun didapatkan kadar PCT yang lebih tinggi pada hari ke-0 pada pasien yang mengalami syok sepsis atau gagal ginjal akut dibandingkan pasien tanpa atau dengan disfungsi organ yang ringan ($p = 0,02$ dan $p = 0,027$). Mortalitas pasien berbeda bermakna pada pasien yang mengalami penurunan kadar PCT lebih dari 50%.²²

Bloos dkk melakukan studi untuk melihat kegunaan PCT dalam identifikasi dan kesintasan pada pasien pneumonia yang membutuhkan ventilasi mekanik. Kadar

PCT didapatkan meningkat pada semua pasien pneumonia pada awal perawatan, baik pada pneumonia komunitas (*community-acquired pneumonia/CAP*), *hospital-acquired pneumonia (HAP)* ataupun *ventilator-associated pneumonia (VAP)*. Kadar PCT saat awal dan puncak paling tinggi didapatkan pada pasien CAP. Kadar PCT lebih tinggi dan menetap tinggi pada pasien yang meninggal selama observasi. Kadar PCT awal dan puncak berkaitan dengan skor SOFA dan merupakan suatu prediktor kematian dalam 28 hari pada pasien pneumonia berat. Dari analisis multivariat di studi ini didapatkan bahwa kadar PCT pada hari 1, 3 dan 7 merupakan suatu prediktor mortalitas pada pasien VAP. Pengukuran kadar PCT saat awal dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit dan disfungsi organ serta prediktor mortalitas pada pasien pneumonia berat yang membutuhkan ventilasi mekanik.²³

Studi lain oleh Seligman dkk mendapatkan bahwa kadar PCT dan skor SOFA pada hari nol dan keempat perawatan pada pasien VAP di ruang rawat intensif berbeda bermakna antara pasien yang hidup dan meninggal. Pada pasien yang hidup, penurunan kadar PCT memiliki rasio *odds* sebesar 4,43 (95% CI 1,08–18,18).²⁴

PERAN PROCALCITONIN DALAM PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA

Penggunaan PCT sebagai alat petunjuk dalam penggunaan antibiotika sangatlah menarik karena terjadinya peningkatan resistensi terhadap antibiotika. Pemeriksaan PCT harian atau serial menjadi salah satu petunjuknya. Antibiotika dapat dihentikan jika kadar PCT telah turun sampai nilai tertentu. Penggunaan PCT untuk menghindari penggunaan antibiotika dan mengurangi lama penggunaan antibiotika telah dipelajari pada berbagai kondisi pasien yang stabil. Berbagai studi besar acak ganda juga memperlihatkan penurunan penggunaan antibiotika tanpa adanya risiko membahayakan pasien pada infeksi saluran nafas bawah, eksaserbasi penyakit paru obstruktif kronik dan pneumonia komunitas. Terdapat berbagai studi kecil dengan prinsip yang sama pada pasien kritis.¹

Antibiotika biasanya tidak diberikan terlebih dahulu pada pasien yang berisiko rendah untuk infeksi sistemik dengan bronkitis akut atau eksaserbasi penyakit paru obstruktif kronik. Evaluasi klinis ulang dan pemeriksaan kadar PCT ulangan direkomendasikan setelah 6 sampai 24 jam jika kondisi klinis tidak mengalami perbaikan. Jika kadar PCT meningkat dan antibiotika mulai diberikan, pemeriksaan kadar PCT serial direkomendasikan setiap 1–2 hari bergantung pada keparahan penyakit dan penghentian antibiotika dilakukan jika kadar PCT turun

80–90% dari kadar awal. Untuk pasien risiko tinggi yang dirawat di ruang rawat intensif, penghentian antibiotika baru dapat dilakukan jika pasien memperlihatkan penyembuhan klinis dan kadar PCT menjadi normal atau turun 80–90% dari kadar awal.²⁵

Studi oleh Christ-Crain dkk menilai kegunaan PCT pada pasien yang dicurigai menderita infeksi saluran nafas bawah. Studi ini melibatkan 243 pasien gawat darurat dengan infeksi saluran nafas bawah. Pasien dikelompokkan menjadi dua yaitu pasien yang mendapatkan antibiotika berdasarkan penilaian klinis dan berdasarkan kadar PCT. Hasil akhir untuk kedua kelompok sama tetapi pasien yang mendapatkan antibiotika berdasarkan kadar PCT mendapatkan antibiotika lebih sedikit dan memiliki lama terapi yang lebih pendek. Studi ini memperlihatkan bahwa penggunaan PCT dapat menghindari penggunaan antibiotika yang tidak diperlukan.²⁶

Studi acak ganda oleh Hochreiter dkk bertujuan untuk melihat kegunaan PCT sebagai petunjuk terapi antibiotika pada pasien paska operasi di ruang rawat intensif. Pada studi ini didapatkan lama penggunaan antibiotika pada kelompok yang didasarkan pada kadar PCT lebih pendek selama 5,9 hari daripada yang tidak berdasarkan kadar PCT selama 7,9 hari ($p < 0,001$) dan hal ini tidak mempengaruhi keberhasilan terapi. Lama perawatan di ruang rawat intensif juga lebih pendek pada kelompok pasien yang berdasarkan adar PCT selama 15,5 hari daripada yang tidak berdasarkan kadar PCT selama 17,7 hari ($p = 0,046$).²⁷

Nobre dkk melakukan suatu studi intervensi kontrol acak terbuka untuk membandingkan lama penggunaan antibiotika pada pasien berdasarkan kadar PCT dan tidak berdasarkan PCT pada pasien sepsis berat atau syok sepsis di ruang rawat intensif. Dari studi ini didapatkan median lama pemberian antibiotika pada pasien berdasarkan kadar PCT lebih pendek daripada pasien yang tidak dilakukan pemeriksaan kadar PCT (6 hari vs 10 hari; $p = 0,003$). Kemungkinan untuk penghentian antibiotika lebih besar dua kali lipat pada kelompok PCT daripada kelompok kontrol (*hazard ratio* 1,9; 95% CI 1,2–3,1; $p = 0,009$). Terapi antibiotika memberikan kesembuhan sebesar 83,8% pada kelompok kontrol dan 90,3% pada kelompok PCT ($p = 0,48$). Mortalitas 28 hari sebesar 16,2% pada kedua kelompok ($p = 0,74$). Lama perawatan di ruang rawat intensif lebih pendek pada kelompok PCT daripada kelompok kontrol (3 hari vs 5 hari; $p = 0,03$).²⁸

Studi oleh Venkatesh dkk mendapatkan pada pasien sepsis yang kritis dengan hasil kultur positif, kadar PCT tetap tinggi selama pemberian antibiotika, hanya menurun

<1,0 ng/mL pada hari ke 10 dan menjadi <0,5 ng/mL pada hari ke 14. Kadar PCT pada pasien sepsis dengan hasil kultur negatif lebih rendah, mencapai <1,0 ng/mL pada hari ke 7 dan menjadi <0,5 ng/mL pada hari ke 10. Studi ini menyimpulkan bahwa tidak memungkinkan untuk mendapatkan suatu nilai batas aman untuk menghentikan antibiotika. Hal ini karena PCT mungkin meningkat pada disfungsi organ dan perbaikan kadar PCT lebih menggambarkan perbaikan respon inflamasi daripada eradikasi infeksi.¹

Studi kohort observasional oleh Charles PE dkk pada 180 pasien sepsis di ruang rawat intensif menemukan bahwa hanya 25% pasien yang mendapatkan antibiotika yang tidak sesuai dalam 24 jam pertama penanganan sepsis. Perbedaan kadar PCT pada hari kedua dan ketiga berkaitan dengan ketepatan pemberian antibiotika. Studi ini menyarankan bahwa penggantian antibiotika empirik dengan antibiotika spektrum luas jika penurunan kadar PCT pada hari kedua dan ketiga kurang dari 30% dan hasil kultur belum ada. Pemeriksaan kadar PCT harian dapat digunakan untuk menilai ketepatan penggunaan antibiotika empirik dalam 48 jam pertama perawatan.²¹

Studi PRORATA merupakan studi acak ganda terbesar mengenai PCT sampai saat ini. Studi ini dilakukan di delapan unit perawatan intensif di Perancis. Studi ini membandingkan terapi antibiotika yang dipandu oleh PCT dan terapi standar pada pasien yang sebagian besar tidak menjalani pembedahan (10% pernah menjalani operasi) dengan adanya kecurigaan sepsis bakteri baik pada saat awal ataupun selama perawatan. Selama perawatan sebagian besar mendapatkan antibiotika tetapi pasien yang mendapatkan terapi dengan dipandu antibiotika mendapatkan antibiotika lebih singkat.²⁹

Hubungan kadar PCT dengan morbiditas dan mortalitas tidak hanya dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas tetapi juga untuk melihat respon pemberian terapi. Penurunan kadar PCT yang diperlihatkan pada

studi oleh Bloos dkk menunjukkan terapi antibiotika yang adekuat dan membantu menentukan kapan terapi antibiotika dapat dihentikan. Kontrol sumber infeksi yang baik dan mortalitas berkaitan dengan kadar PCT yang tetap tinggi. Karena itu, peningkatan atau kadar PCT yang menetap dapat digunakan sebagai patokan untuk mengganti terapi antibiotika dan terapi yang berhasil berkaitan dengan penurunan kadar PCT.²³

Kristoffersen dkk melakukan *randomized controlled intervention trial* yang bertujuan memperlihatkan manfaat pemeriksaan PCT tunggal dalam pengambilan keputusan klinis dan manfaat PCT dalam mengurangi penggunaan antibiotika dan lama perawatan pada pasien infeksi saluran nafas bawah. Studi ini memperlihatkan lama penggunaan antibiotika yang lebih lama pada kelompok kontrol daripada kelompok yang dipandu oleh PCT. Lama perawatan secara keseluruhan tidak berbeda bermakna tetapi jika analisis dilakukan pada kelompok pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) terdapat perbedaan bermakna pada lama perawatan.¹³

SIMPULAN

Deteksi dini infeksi dan sepsis pada pasien kritis merupakan suatu tantangan tersendiri bagi para klinisi. PCT serum merupakan suatu indikator yang baik untuk sepsis. Pada kondisi inflamasi sistemik yang berat, sepsis berat dan disfungsi organ, PCT dapat digunakan sebagai parameter untuk memperkirakan keparahan, prognosis dan perjalanan penyakit. PCT lebih unggul daripada CRP untuk diagnosis dan prognosis sepsis pada pasien kritis tetapi penggunaannya harus tetap diiringi dengan penilaian secara klinis. Hal ini terutama penting pada awal infeksi atau pasien dengan infeksi fokal dan pasien pembedahan. PCT mungkin lebih baik untuk menyingkirkan diagnosis sepsis daripada untuk diagnosis sepsis itu sendiri pada pasien kritis terutama jika dilakukan pemeriksaan PCT serial.

Memulai antibiotika*			
Jika pemeriksaan PCT dilakukan pada awal penyakit, periksa ulang kadar PCT 6–12 jam kemudian			
PCT < 0,25 µg/L	PCT ≥ 0,25 µg/L sampai < 0,5 µg/L	PCT ≥ 0,5 µg/L sampai < 1 µg/L	PCT ≥ 1 µg/L
Antibiotika sangat tidak disarankan	Antibiotika tidak disarankan	Antibiotika disarankan	Antibiotika sangat disarankan
Menghentikan antibiotika			
PCT < 0,25 µg/L	PCT ≥ 0,25 µg/L sampai < 0,5 µg/L	PCT ≥ 0,5 µg/L sampai < 1 µg/L	PCT ≥ 1 µg/L
Penghentian antibiotika sangat disarankan	Penghentian antibiotika disarankan	Lanjutkan antibiotika disarankan	Lanjutkan antibiotika sangat disarankan

*tidak termasuk kondisi yang membutuhkan terapi antibiotika secepatnya seperti syok sepsis, meningitis purulenta

Gambar 3. Rekomendasi penggunaan antibiotika dari studi PRORATA²⁹

Pemeriksaan PCT juga dapat digunakan untuk membantu dalam penggunaan antibiotika. Terdapat studi-studi yang mendukung penggunaan PCT sebagai suatu alat untuk mengurangi lama penggunaan antibiotika. Pemeriksaan PCT dapat digunakan untuk menghindari penggunaan antibiotika yang tidak diperlukan pada pasien kritis dengan gejala SIRS tanpa infeksi. Namun pemeriksaan PCT tetap harus diinterpretasikan sesuai dengan temuan klinis dan parameter laboratoris lainnya.

Untuk meningkatkan akurasi diagnosis dan prognosis sepsis, penggunaan berbagai penanda sepsis, yang menggambarkan berbagai aspek yang berbeda dari respon tubuh terhadap infeksi merupakan hal yang perlu diteliti lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: ii33–40.
2. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Critical Care Research and Practice* 2011; 1: 6.
3. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *Lab Medicine* 2010; 41: 173–7.
4. van Landenberg P, Shoefeld Y. New Approaches in the Diagnosis of Sepsis. *IMAJ* 2001; 3: 439–42.
5. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 182–9.
6. Meisner M. Procalcitonin – biochemistry and clinical diagnosis. 1 ed; Dresden; 2010.
7. Gaïni S, Koldkjær OG, Møller HJ, Pedersen C, Pedersen SS. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care* 2007; 11: 1–10.
8. Giannarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giannarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1718–25.
9. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451–60.
10. Ricci Z, Ronco C. Year in review: Critical Care 2004 – nephrology. *Crit Care* 2005; 9: 523–7.
11. Müller B, Prat C. Markers of acute inflammation in assessing and managing lower respiratory tract infections: focus on procalcitonin. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 8–16.
12. Desrusseaux MS, Nagajyothi, Trujillo ME, Tanowitz HB, Scherer PE. Adipocyte, adipose tissue, and infectious Disease. *Infect Immun* 2006; 75: 1066–78.
13. Kristoffersen KB, Søgaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, dkk. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission—a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 481–7.
14. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 393–6.
15. Li CH, Yang RB, Pang JHS, Chang SS, Lin CC, Chen CH, dkk. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 122–6.
16. Sinha M, Desal S, Mantri S, Kulkarni A. Procalcitonin as an adjunctive biomarker in sepsis. *Indian J Anaesth* 2011; 55: 266–70.
17. Balcl C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoğlu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003; 7: 85–90.
18. Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgouli GM, Tsantes A, Kopterides P, dkk. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis* 2009; 9:1–8.
19. 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: R234–42.
20. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007; 11: R60–8.
21. Charles PE, Tinell C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, dkk. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009; 13: R38.
22. Karlsson S, Heikkilä M, Pettilä V, Alila S, Väistönen S, Pulkki K, dkk. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R205–14.
23. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent J-L, Gutierrez G, Rivers E, dkk. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care* 2011; 15: R88–96.
24. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachell JM, dkk. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: R125–33.
25. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* 2011; 9: 107–13.
26. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30: 556–73.
27. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, dkk. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13: R83–9.
28. Nobre V, Harbarth S, Graf J D, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498–505.
29. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463–74.