Biomarker Infeksi Bakteri pada Febrile Neutropenia

Source: [Article Notebook](https://wiryadana.github.io/TK_HOM/index.qmd.html)

## Abstrak

## Pendahuluan

Terdapat kemajuan besar dalam terapi pasien dengan penyakit keganasan selama beberapa dekade terakhir dengan demikian mampu menurunkan angka kematian akibat keganasan. Perkembangan ilmu dan teknologi telah menghasilkan serangkaian agen kemoterapi baru dan modalitas pengobatan modern lain yang telah berhasil diterapkan dalam praktik klinis, termasuk transplantasi sumsum tulang dan sel punca. Namun sebagian besar pilihan pengobatan ini membuka sebuah titik kelemahan yakni penekanan terhadap imunitas.1 Neutropenia khususnya masih merupakan kelainan imun yang paling signifikan akibat kemoterapi sehingga menyebabkan pasien rentan terhadap infeksi. Meskipun terdapat peningkatan dalam kelangsungan hidup jangka panjang, infeksi tetap menjadi komplikasi utama dari terapi keganasan dan menyebabkan sebagian besar kematian terkait kemoterapi. Masalah ini akan dipersulit dengan dilema terkait pemberian antibiotik dan pemilihannya yang tepat.2

Perkembangan terapi terkait febrile neutropenia pada dekade terakhir cukup substansial.2 Perkembangan pola agen infeksi serta resistensi antibiotik memberikan tantangan khusus dalam mengembangkan pedoman universal terkait febril neutropenia. Pada kasus febril neutropenia, sampai saat ini dianut bahwa pemberian antibiotik sedini mungkin merupakan pilar utama tatalaksana standar pada berbagai institusi. Adanya perubahan tren resistensi bakteri menyebabkan pemilihan antibiotik harus mengikuti pola kepekaan kuman lokal, sehingga idealnya pedoman pemilihan antibiotik harus menjadi perhatian penting untuk diperbaharui secara berkala.2

Kecenderungan terapi bertumpu pada monoterapi antibiotik spektrum luas generasi terbaru menggantikan pola terapi klasik dengan kombinasi antibiotik. Pemberian monoterapi antibiotik secara empiris disisi lain dapat meningkatkan risiko resistensi bakteri.2 Selain itu, febril neutropenia akibat agen infeksi non bakterial tentu akan menempatkan pemberian antibiotik sebagai sesuatu yang tidak bermanfaat bahkan cenderung merugikan. Solusi yang diperlukan adalah berupa modalitas diagnostik yang cepat memberikan informasi terkait etiologi febril neutropenia sehingga dapat membantu dalam mengambil keputusan apakah pemberian antibiotik dapat menjadi sesuatu yang bermanfaat.

## Febril Neutropenia

Kemoterapi sitotoksik dan radioterapi sebagian besar memediasi efek antineoplastiknya melalui pengaruh replikasi DNA. Salah satu komplikasi dari supesi replikasi DNA adalah penurunan jumlah sel, salah satunya adalah keadaan neutropenia. Demam Neutropenia/ Febrile Neutropenia (FN) adalah kondisi yang berpotensi mengancam nyawa yang didefinisikan sebagai demam dengan suhu oral tunggal ≥38.3 °C (101 °F) atau suhu ≥38.0 °C (100.4 °F) yang dipertahankan selama periode 1 jam, dikombinasikan dengan neutropenia berat yang didefinisikan sebagai jumlah neutrofil absolut (ANC) <500 sel/mm3 atau ANC yang diperkirakan menurun hingga <500 sel/mm3 selama 48 jam berikutnya.1 FN merupakan komplikasi pada hampir 50% pasien dengan tumor padat dan pada >80% pasien dengan keganasan hematologi yang menjalani kemoterapi atau setelah transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT) dan paling sering terjadi sebagai akibat dari translokasi bakteri usus disertai tidak adanya antimikrobiosis langsung yang mediasi oleh neutrofil dan rendahnya respons efektor sistem imun. Faktor risiko FN termasuk ANC <100 sel/mm3 selama >7 hari, usia lebih tua, *performance* status buruk, adanya kondisi komorbiditas, dan penyakit stadium lanjut.3 FN dianggap sebagai keadaan darurat medis, dengan angka kematian keseluruhan sebesar 5% hingga 20%, dan dapat meningkat hingga 50% pada pasien yang mengalami syok.4

Pada kondisi demam dan neutropenia pada pasien dengan keganasan diperlukan evaluasi yang tepat, penilaian risiko, dan penatalaksanaan pasien yang tepat untuk menghindari hasil klinis yang buruk, dan mencegah kematian. Klinis yang pertama kali mengevaluasi pasien tersebut harus membuat keputusan penting terkait tatalaksana selanjutnya. Tidak jarang akibat tidak adanya penjelasan alternatif, dokter harus berasumsi bahwa demam pada pasien dengan neutropenia pasca terapi kanker adalah akibat dari infeksi bakteri. Disisi sebaliknya, dokter dituntut untuk dapat secara bijak menggunakan antibiotik sehingga keputusan untuk memberikan antibiotik dan menilai risiko pasien kanker yang mengalami demam neutropenia dapat menjadi suatu tantangan. Pendekatan diagnostik awal harus memaksimalkan peluang untuk menegakkan diagnosis klinis dan mikrobiologis yang dapat mempengaruhi pilihan dan prognosis antibakteri.5

## Biomarker Infeksi Bakteri

Terdapat variasi yang luas pada patogen yang ditemukan terlibat dalam proses febril neutropenia. Hal ini salah satunya dijelaskan karena sumber utama patogen pada kondisi imunokompromised adalah flora endogen. Namun, banyak mikroorganisme eksogen lain dengan virulensi rendah yang dapat diperoleh dari udara atau air yang terkontaminasi atau dari kontak dengan pasien, personel, atau peralatan lain dapat menjadi invasif dan menyebabkan infeksi pada pasien dengan kondisi neutropenia. Secara historis, basil gram negatif yang muncul dari saluran pencernaan telah menjadi patogen utama pada inang neutropenia. Antara tahun 1960an hingga pertengahan tahun 1970an, *Escherichia coli*, *Klebsiella spesies*, dan *Pseudomonas aeruginosa* menyumbang sebagian besar infeksi yang didokumentasikan secara mikrobiologis di sebagian besar pusat layanan kanker. Sejak diperkenalkannya beta-laktam spektrum luas, beberapa institusi di Amerika Serikat dan Eropa telah mengalami penurunan bakteremia bakteri batang gram negatif dan peningkatan infeksi akibat kokus gram positif.2 Berikut akan dijabarkan beberapa marker biologis (biomarker) yang dapat bermanfaat sebagai penanda infeksi bakteri.

### Biomarker Hematologi

#### Jumlah Leukosit

Saat terjadi infeksi bakteri, neutrofil dengan cepat direkrut ke fokus infeksi dan menginisiasi respon imun, mengikat, dan mengfagositosis mikroorganisme.6 Sejumlah besar neutrofil dikonsumsi di lokasi infeksi sehingga harus terus disuplai ke tempat yang terinfeksi dari sumsum tulang melalui aliran darah. Oleh karena itu, perubahan dinamis terjadi pada jumlah leukosit (WBC) dan jumlah absolut neutrofil (ANC) yang mungkin terjadi mencerminkan kondisi real-time pasien dengan infeksi bakteri. Namun, belakangan ini tinjauan sistematis dan meta-analisis studi diagnostik menunjukkan bahwa sel darah putih memberikan sensitivitas (58%) dan spesifisitas 73% rendah, atau lebih rendah jika dibandingkan dengan prokalsitonin (PCT) dan *C-reactive protein* (CRP).7 Sebuah penelitian yang membandingkan WBC, ANC, dan CRP sehubungan dengan timbulnya demam menemukan bahwa CRP memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan WBC atau ANC, tanpa memandang durasi demam.8

#### Indeks terkait trombosit

Penelitian telah mengidentifikasi trombosit sebagai salah satu komponen pertama dalam respons penyakit infeksi yang melibatkan proses fagositosis patogen atas peran dari protein yang disimpan dalam granul platelet. Indeks trombosit yang beragam, seperti PNLR/ *platelet to neutrophil-lymphocyte ratio* (rasio trombosit terhadap neutrofil/limfosit), PNR/ *platelet to neutrophil ratio* (rasio trombosit terhadap neutrofil) dan protein yang disekresikan, seperti sP-selectin, CXCL4, CXCL7, dan serotonin, telah dipelajari sebagai penanda untuk membedakan infeksi virus dan bakteri.9 Mengingat pasien yang datang ke UGD dengan demam dini (<12 jam), nilai PNLR lebih tinggi telah diamati pada mereka yang menderita infeksi bakteri.10 Molekul lain yang ditemukan pada platelet dan dapat menjadi penanda infeksi bakteri adalah CXCL7 dan sP-selectin. Kedua marker tersebut baik secara tunggal dan digabungkan, secara statistik signifikan untuk membedakan sepsis dan infeksi bakteri dari penyebab agen infeksi lain.11 CXCL4 memiliki peran dalam respon imun terhadap virus, dan peningkatannya dalam aliran darah tidak signifikan pada pasien dengan infeksi bakteri. Namun nilai-nilai tersebut belum terstandarisasi dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan nilai normal pada populasi sehat dan dalam kondisi klinis yang beragam.12

### Biomarker Inflamasi

#### C-Reactive protein

C-reactive Protein (CRP) saat ini menjadi marker inflamasi yang paling banyak diperiksa. CRP merupakan molekul yang disintesis oleh liver setelah mendapatkan stimulasi sitokin (IL-1 Beta, IL-6 dan TNF-Alpha) dalam waktu 4-6 jam setelah terjadi kerusakan jaringan. Kadar CRP dalam darah akan mencapai puncak dalam 36-50 jam paska stimulasi sitokin terkait sehingga nilai CRP harus diinterpretasikan dengan hati-hati ketika demam terjadi <12 jam. CRP merupakan salah satu komponen yang berperan dalam imunitas fubuh melalui aktivasi komplemen melalui jalur klasik, modulasi aktivitas fagositik sel dan meningkatkan *cell-mediated cytotoxicity*.6

Peningkatan kadar CRP dapat disebabkan oleh kondisi selain infeksi, misalnya trauma, keganasan, gangguan rematologi, luka bakar dan pankreatitis sehingga nilai CRP harus diinterpretasikan dengan hati-hati dalam kasus ini.13 Sebaliknya, penurunan atau supresi kadar CRP dapat terjadi pada kondisi gagal hati (*liver failure*) dan imunokompromais.14 Namun demikian, beberapa penelitian menunjukkan kegunaan CRP untuk identifikasi dini demam yang merupakan akibat dari infeksi bakteri.15 Dilema krusial dalam praktik klinis adalah ambang batas yang digunakan untuk identifikasi infeksi bakteri. Nilai batas yang sangat rendah akan menjadi sangat sensitif namun kurang spesifik, dan nilai batas yang sangat tinggi akan bersifat spesifik namun kurang sensitif. Dalam penelitian terbaru pada populasi pediatri yang dilakukan oleh Verbakel dkk., nilai batas 75 mg/L dapat digunakan sebagai ambang nilai CRP untuk menentukan pasien yang memiliki risiko lebih besar mengalami infeksi bakteri berat dan batas CRP sebesar 20 mg/L mengidentifikasi anak-anak yang berisiko rendah.

#### Procalcitonin

Prokalsitonin (PCT) adalah prekursor protein asam amino untuk kalsitonin yang diproduksi oleh sel parafollicular. Pada kondisi normal, kadar PCT serum lebih rendah dari 0,05 ng/mL, sedangkan pada infeksi bakteri dapat meningkat hingga 700 ng/L. Selama infeksi bakteri, tempat produksi PCT tidak terbatas pada sel neuroendokrin. Pelepasan PCT diinduksi dengan meningkatkan ekspresi gen CALC1 pada sel di seluruh tubuh, dipicu oleh endotoksin atau faktor humoral, yaitu IL-1, TNF-alfa, dan IL-6. Konsentrasi PCT meningkat lebih cepat dibandingkan kadar CRP pada pasien SBI. Kadar PCT mulai meningkat pada 2 jam sejak awal infeksi dan mencapai puncak serum pada 24 hingga 36 jam oleh karena itu PCT telah terbukti menjadi biomarker yang lebih unggul dibandingkan dengan CRP untuk mendeteksi infeksi bakteri di UGD.6,16

#### Cytokines dan Chemokines

Interaksi reseptor mirip Tol (TLR) yang terletak di permukaan membran­ permukaan sel penyaji antigen (APC) dan monosit dengan kelompok *pattern recognition receptor* (PAMPs) menghasilkan inisiasi kaskade pensinyalan dan ekspresi gen yang terlibat dalam peradangan, imunitas adaptif, dan metabolisme sel. Hal ini menyebabkan ekspresi gen yang disebut “*early activation genes*” dan pelepasan sitokin (misalnya IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) serta komponen komplemen dan koagulasi.17 Peningkatan sitokin pro dan anti-inflamasi secara sistemik pada fase awal dianggap sebagai ciri klasik proses infeksi bakteri. Sitokin dan kemokin telah dianggap sebagai biomarker infeksi bakteri yang menjanjikan karena keterlibatan awal dalam respon imun tubuh terhadap infeksi, terutama dalam beberapa tahun terakhir berkat adanya kemajuan dalam teknis pendeteksian sitokin dan kemokin dalam sampel darah. Selain itu, produksi CRP dan PCT bergantung pada pelepasan sitokin, diperkirakan bahwa pengukuran sitokin dapat memberikan evaluasi perkembangan sepsis yang lebih awal dan lebih efektif dibandingkan dengan biomarker yang digunakan secara tradisional.18

Salah satu sitokin yang banyak diteliti adalah dari kelompok interleukin. Interleukin-6 (IL-6) terutama dalam perannya pada inflamasi sistemik. Hal Ini digambarkan sebagai sitokin pro-inflamasi fase akut, yang meningkatkan kadarnya dalam darah selama rentang waktu 6 jam pertama selama infeksi bakteri. Onset ini lebih awal dari peningkatan CRP.19,20 Selain IL-6, peran penting peningkatan kadar IL-10 dalam respons anti-inflamasi ditemukan menjadi prediktor luaran yang lebih buruk pada pasien neutropenia paska kemoterapi dengan sepsis. Pada temuan terbaru, IL-10 muncul dengan spesifisitas tinggi dan sensitivitas sedang. Walaupun IL-6 menurun dengan cepat dalam 12 jam pertama sejak timbulnya infeksi pada darah, IL-10 cenderung bertahan lebih lama selama keadaan septik.6

Peran diagnostik dari biomarker secara tunggal telah banyak diteliti, namun banyak penulis menyatakan keunggulan kombinasi biomarker darah dibandingkan tes individual dalam diagnosis banding etiologi infeksi.21,22 Kombinasi WBC, ANC, CRP, IL-2, dan IL-6 meningkatkan sensitivitas hingga 96%, spesifisitas 81%, dan besar AUC 0,942 (CI 95%, 0,859 hingga 0984) dalam menentukan infeksi akibat bakteri dibandingkan yang etiologi lain.23 Demikian pula, dengan mencocokkan CRP dengan kadar IL-10 diperoleh nilai diagnostik yang lebih tinggi dalam menentikan etiologi bakteri (spesifisitas dari 77% menjadi 98%, sensitivitas 75%.6

Studi pendahuluan beberapa waktu yang lalu menunjukkan hasil yang baik mengenai spesifisitas IL-27 dalam prediksi awal infeksi bakteri pada pasien kondisi sakit kritis. Dengan menggunakan database ekspresi genom anak-anak kritis di UGD pediatrik, gen prediktor yang mengkode protein IL-27 khususnya, EB13 (subunit dari IL-27), tampaknya memiliki peran prediktif yang tinggi terhadap infeksi bakteri (lebih dari 90%). Dibandingkan dengan PCT, IL-27 berkinerja lebih baik dalam membedakan infeksi bakteri dan virus. Temuan ini, meskipun masih awal, mengarah pada pertimbangan IL-27 sebagai biomarker yang efektif dalam sepsis bakterial, menunjukkan spesifisitas 95% dalam mendeteksi infeksi.24,25

##### Interleukines

Van Houten dkk. menemukan bahwa dengan pengujian yang menggabungkan tiga biomarker, yaitu TRAIL, IP-10, dan CRP, dapat membedakan infeksi bakteri dan virus pada pasien demam dengan sensitivitas 86,7% dan spesifisitas 91,1%.26 Dalam penelitian berbasis proteomik yang berfokus pada respon imun inang, menunjukkan bahwa kombinasi ketiga biomarker ini menunjukkan parameter diagnostik yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi biomarker inflamasi rutin pada pasien yang menderita demam dengan dengan etiologi belum diketahui. Papan et al., dalam studi kohort prospektif multinasional, memvalidasi kinerja diagnostik dari TRAIL, IP-10, dan CRP dalam kohort luas pasien anak dengan infeksi saluran pernafasan atau demam tanpa etiologi yang diketahui, menunjukkan kemampuannya untuk mendukung diagnosis etiologi virus dan mengurangi jumlah peresepan antibiotik pada kondisi demam.27 Interaksi antara CRP, IP-10 dan TRAIL diilustrasikan pada [Figure 1](#fig-CRPIP10TRAIL)

|  |
| --- |
| [Interact CRP, IP-10 dan TRAIL sebagai marker infeksi](https://www.mdpi.com/2218-273X/14/1/97)  Figure 1: Interact CRP, IP-10 dan TRAIL sebagai marker infeksi |

##### Trail

*Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) adalah protein transmembran tipe II yang termasuk dalam superfamili TNF terlibat dalam regulasi respon imun bawaan dan adaptif.28 TRAIL terlibat dalam sepsis dengan menginduksi apoptosis sel inflamasi dan menurunkan regulasi inflamasi. Banyak peneliti telah mengeksplorasi hubungan antara kadar TRAIL terlarut (sTRAIL) pada pasien septik dan risiko kematian dan menemukan bahwa tingkat sTRAIL yang rendah tampaknya dikaitkan dengan risiko kematian yang tinggi, dengan pasien yang sintas memiliki tingkat sTRAIL yang jauh lebih tinggi.29–31

##### IP-10

IP-10 (*Interferon-gamma-inducible protein 10*) adalah kemokin yang diekspresikan oleh sel penyaji antigen sebagai respons terhadap IFN- γ dan menarik sel T yang teraktivasi ke fokus peradangan.32 Biomarker ini berperan dalam respon terhadap infeksi bakteri, khususnya dalam diagnosis dan penatalaksanaan infeksi saluran kemih, TBC, dan penyakit autoimun.26

### Molekul Adhesi Sel

Beberapa molekul adhesi sel, termasuk presepsin, molekul diferensiasi cluster-64 (CD64), *soluble trigger receptor expressed on myeloid cell-1* (sTREM1), dan pentraxin3, untuk sementara digunakan untuk membedakan pasien sepsis dan non-septik.

#### Presepin

Presepsin (sCD14-ST) adalah protein yang terkait dengan pembelahan sel CD14, suatu bentuk reseptor lipopolisakarida (LPS) yang larut, yang mengenali pola molekuler terkait patogen (PAMP) dan memicu respons imun bawaan.33,34 Ini menjelaskan peningkatan kadarnya menjadi spesifik pada infeksi bakteri, di mana mekanisme patogenetik yang mendasarinya diekspresikan melalui aksi LPS.

Presepsin tampaknya memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang baik pada sepsis dan berkorelasi dengan mortalitas di rumah sakit pada pasien dengan sepsis dan syok septik, dengan potensi diagnostik yang dapat meningkat jika digabungkan dengan parameter klinis. Selama keadaan infeksi bakteri, konsentrasi nilai absolut meningkat dalam waktu 2 jam. Presepsin adalah satu-satunya biomarker yang jika tetap meningkat pada pasien dengan infeksi barkteri hal ini dapat dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi selama masa perawatan.35 Namun, meskipun literatur mendukung peran potensialnya di UGD dan dalam perawatan intensif, beberapa penelitian tidak menunjukkan keunggulan presepsin dibandingkan dengan biomarker lain dalam hal sensitivitas dan spesifisitas.36

#### STREM-2

*Triggering receptor expressed on myeloid cells 1* (TREM-1) adalah reseptor imun bawaan yang memainkan peran penting dalam amplifikasi respon imun bawaan terhadap infeksi dengan menstimulasi pelepasan sitokin pro-inflamasi.37 sTREM-1 dilepaskan dari monosit/makrofag dan neutrofil selama aktivasi. Adanya infeksi bakteri meningkatkan kadar sTREM-1. Bentuk larut dari reseptor ini, sTREM-1, dilepaskan dari membran sel dan disekresi ke dalam sirkulasi selama infeksi.38,39

Tinjauan sistematis dan meta-analisis baru-baru ini mengevaluasi peran potensial sTREM sebagai pendukung dalam diagnosis infeksi bakteri. Namun, sensitivitas rendah dan spesifisitas sedang untuk sTREM-1 dalam membedakan etiologi infeksi bakteri atau virus telah dilaporkan sehingga mengurangi potensi manfaat klinisnya.38

## Pilihan Biomarker Infeksi Bakteri pada Febril Neutropenia

Keterbatasan kecepatan dan sensitivitas kultur darah telah meciptakan usaha untuk menemukan penanda biomarker inflamasi, seperti *C-reactive Protein*, interleukin-6 dan interleukin-8, dan prokalsitonin, sebagai penanda potensial untuk memandu keputusan penggunaan antimikroba.5 Dalam pedoman IDSA tahun 2011, data pada saat itu tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan rutin biomarker serum ini.40 Saat ini sudah terdapat data dari tinjauan sistematis dengan metaanalisis yang melaporkan perkiraan akurasi diagnostik untuk biomarker prokalsitonin untuk diagnosis bakteremia.41 Dalam analisis subkelompok terhadap 320 pasien immunocompromised/neutropenic, area di bawah kurva (AUC) adalah 0,71 untuk memprediksi bakteremia (AUC 0,70 hingga 0,80 dianggap sebagai tingkat akurasi diagnostik yang baik). Sensitivitasnya adalah 66% (95% CI, 54% hingga 76%) dan spesifisitasnya adalah 78% (95% CI ,71% hingga 83%), namun dengan tingkat heterogenitas statistik yang tinggi (I2= 76%).

Prokalsitonin merupakan penanda biologis infeksi bakteri dan sepsis serta telah digunakan secara luas bersama dengan penilaian klinis untuk memandu terapi antibiotik yang lebih selektif.42 Penelitian terkait prokalsitonin pada awalnya intensif dilakukan khususnya untuk pasien dengan infeksi saluran pernapasan bawah, namun saat ini diadopsi pada berbagai kondiri infeksi terlepas dari sumber fokus infeksi.42,43 Pengukuran serial kadar PCT ditemukan memiliki nilai prognostik dimana kegagalan penurunan PCT selama terapi sepsis dapat memprediksi luaran yang buruk.44 Meskipun telah ditemukan bahwa kadar PCT dapat meningkat pada pasien dengan keganasan tanpa infeksi, kadar PCT dapat meningkat lebih lanjut pada pasien keganasan yang mengalami bakteremia atau sepsis.45 Pada penelitian oleh Charftari et al, procalcitonin ditemukan memiliki nilai diagnostik yang lebih baik dibandingkan sistem skoring dari *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) maupun laktat untuk mendiferensiasi pasien febril neutropenia dengan bakteremia (*blood stream infection*). Pada kurva ROC gambar [2](#fig-chaftari) menunjukan bahwa kadar PCT merupakan prediktor bakteremia yang secara signifikan lebih baik dibandingkan skor MASSC (p = 0,003) atau kadar laktat (p <0,0001). Untuk memprediksi BSI, area di bawah kurva ROC adalah 0,76 (95% interval kepercayaan [CI], 0,71–0,81) untuk tingkat PCT, 0,65 (95% CI, 0,59–0,71) untuk skor MASSC, dan 0,56 (95% CI, 0,49–0,62) untuk kadar laktat. Kadar PCT ≥0,25 ng/ml memiliki nilai sensitivitas 0.78 (0.69–0.84), spesifisitas 0.59 (0.54–0.63), PPV 0.34 (0.28–0.40) dan NPV 0.91 (0.87–0.94) untuk bakteremia, sedangkan skor MASCC memiliki sensitivitas 0.74 (0.65–0.81), spesifisitas 0.44 (0.39–0.48),PPV 0.26 (0.22–0.31) dan NPV 0.86 (0.81–0.90). Selain itu, kombinasi kadar PCT ≥0,25 ng/ml ditambah kadar laktat >2,2 mmol/L memiliki sensitivitas 0.77 (0.68–0.84), spesifisitas 0.54 (0.50–0.59), PPV 0.31 (0.26–0.36) dan NPV 0.90 (0.86–0.93) untuk prediksi bakteremia dan sensitivitas 0.93 (0.70–0.99), spesifisitas 0.49 (0.45–0.54), PPV 0.05 (0.03–0.08) dan NPV 1.00 (0.98–1.00) untuk prediksi mortalitas dalam 14 hari. Selain itu kadar PCT ≥0,25 ng/ml merupakan prediktor untuk lama rawat >7 hari.42

|  |
| --- |
| Figure 2: Performa diagnostik dari Prokalsitonin dibandingkan dengan skor MASCC dan laktat |

Sebuah penelitian lain menemukan bahwa *lipopolysaccharide-binding protein* (LBP) memiliki akurasi diagnostik yang serupa dengan prokalsitonin atau IL-6 untuk diagnosis infeksi.46

LBP adalah protein fase akut yang berasal dari hati yang berperan penting dalam mekanisme imunitas bawaan. LBP berikatan dengan lipid A amphipathic dari bakteri lipo polisakarida (LPS), komponen dinding sel luar bakteri gram negatif dan mentransfer LPS ke protein CD14. Dengan memfasilitasi pengikatan pada molekul membran sel CD14, LBP meningkatkan sensitivitas makrofag dan sel lainnya. Sel yang tidak mengekspresikan CD14 yang terikat membran, seperti sel endotel, distimulasi dengan mengikat kompleks LPS dan bentuk CD14 yang dapat larut. CD14 hanya dapat mengikat LPS dengan adanya LBP, dan meskipun LPS dianggap sebagai ligan utama, CD14 juga mengenali komponen bakteri lain, termasuk proteoglikan bakteri gram positif. Dengan demikian, selain perannya dalam infeksi gram negatif, LBP mempunyai peran yang lebih luas sebagai molekul pengenalan umum. Pengikatan sinyal reseptor Toll-like (TLRs) pada sel efektor menyebabkan produksi sitokin inflamasi, seperti interleukin (IL)-6 dan interleukin-1 dan faktor nekrosis tumor alfa [20], dihasilkan dari pensinyalan LPS melalui TLR-4 dan pensinyalan proteoglikan melalui TLR-2.46

Episode neutropenia demam diklasifikasikan menjadi tiga kelompok:46

a) Demam yang tidak diketahui asal usulnya (FUO), didefinisikan sebagai demam yang infeksinya tidak dapat dibuktikan secara klinis maupun radiologis dan hasil uji mikrobiologisnya negatif.

b) Infeksi yang terdokumentasi secara klinis (Clinically Documented Infection/CDI), yaitu ketika terdapat tanda atau gejala klinis dan temuan radiologis atau/dan analitis dari suatu infeksi, namun tanpa bukti mikrobiologis.

c) Infeksi yang terdokumentasi secara mikrobiologis (MDI) yang meliputi bakteremia (microbiologically documented in fection with bacteremia (MDIB)) dan infeksi lokal yang terdokumentasi secara mikrobiologis tanpa darah positif kultur (infeksi yang didokumentasikan secara mikrobiologis tanpa bakteremia (MDInB).

Selama masa penelitian Garcia et al, 61 episode kemoterapi terkait neutropenia demam didokumentasikan pada 58 pasien. Mayoritas episode, 42 (70,5%), diklasifikasikan memiliki risiko komplikasi yang rendah (MASCC ≥21). Median CRP, PCT, IL-6, dan LBP secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan infeksi, termasuk CDI dan MDI (MDIB atau tanpa MDInB), dibandingkan dengan pasien dengan FUO (125 mg/L (125) vs. 44 mg/L ( 55), p<0,01; 0,52 ng/mL (1,34) vs. 0,10 ng/mL (0,09), p<0,01; μg/mL (27,7) vs. 16,1 μg/mL (12,0) ([Figure 3](#fig-LBP)). Pada pasien dengan infeksi, perbedaan konsentrasi biomarker tidak terdeteksi antara CDI dan MDI. Di antara pasien dengan MDI, tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat biomarker yang diamati antara MDInB dan MDIB. Pada episode dengan bakteremia gram negatif, konsentrasi median dari semua biomarker yang diteliti lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan bakteremia gram positif.46

Walaupun telah banyak temuan biomarker yang mendukung sebagai penanda infeksi bakteri, pedoman terbaru dari *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) menyimpulkan bahwa diperlukan lebih banyak penelitian sebelum biomarker seperti prokalsitonin atau LBP dapat direkomendasikan sebagai alat yang efektif untuk menentukan apakah antibiotik diperlukan atau ditunda pada kasus febrile neutropenia.5

Source: [Article Notebook](https://wiryadana.github.io/TK_HOM/index.qmd.html)

|  |
| --- |
| [Kadar CPR, Il-6, Procalcitonin dan LBP pada pasien neutropenia dengan dan tanpa sumber infeksi yang dikonfirmasi](https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-014-2589-1)  Figure 3: Kadar CPR, Il-6, Procalcitonin dan LBP pada pasien neutropenia dengan dan tanpa sumber infeksi yang dikonfirmasi |

Kurva ROC dihasilkan untuk tingkat PCT, IL-6, dan PCT saat masuk, dan AUC ROC menunjukkan kekuatan diskriminatif individu yang baik untuk PCT (0,88, interval kepercayaan 95% [CI95%] 0,80–0,97; p<0,01), IL- 6 (0,82, CI95 % 0,71–0,92; p<0,01) dan LBP (0,82, CI95 % 0,71–0,93; p<0,01), masing-masing.46

|  |
| --- |
| [Niai AUC CPR, Il-6, Procalcitonin dan LBP pada pasien neutropenia dengan dan tanpa sumber infeksi yang dikonfirmasi](https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-014-2589-1)  Figure 4: Niai AUC CPR, Il-6, Procalcitonin dan LBP pada pasien neutropenia dengan dan tanpa sumber infeksi yang dikonfirmasi |

## Ringkasan

Respon inflamasi adalah mekanisme kompleks dimana banyak faktor biokimia dan imunologi berkontribusi terhadap respon *host* pada infeksi bakteri. Menyempurnakan biomarker dapat bermanfaat dalam penatalaksanaan febrile neutropenia sehingga peresepan dan dosis antibiotik lebih tepat. CRP dan prokalsitonin masih merupakan biomarker yang paling banyak digunakan di UGD untuk diagnosis infeksi bakteri. Sensitivitas keduanya meningkat jika digabungkan sehingga masuk akal untuk mempertimbangkan keduanya dalam evaluasi pasien dengan keluhan utama demam.

1. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. Journal of Oncology Practice. 2019;15(1):19–24. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.18.00269>

2. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. Cancer. 2005;103(6):1103–13. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20890>

3. Baluch A, Shewayish S. Infections in neutropenic cancer patients. Infect Neutropenic Cancer Patients. 2019;

4. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(5):465–71. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347>

5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(14):1443–53. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6211>

6. Bernardi L, Bossù G, Dal Canto G, Giannì G, Esposito S. Biomarkers for Serious Bacterial Infections in Febrile Children. Biomolecules. 2024;14(1):97. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.3390/biom14010097>

7. Yo C-H, Hsieh P-S, Lee S-H, Wu J-Y, Chang S-S, Tasi K-C, et al. Comparison of the Test Characteristics of Procalcitonin to C-Reactive Protein and Leukocytosis for the Detection of Serious Bacterial Infections in Children Presenting With Fever Without Source: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Emergency Medicine. 2012;60(5):591–600. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.05.027>

8. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection inyoung febrile children. Pediatrics International. 2007;49(1):31–5. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02316.x>

9. Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. Nature Reviews Immunology. 2011;11(4):264–74. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2956>

10. Vassiliou AG, Mastora Z, Orfanos SE, Jahaj E, Maniatis NA, Koutsoukou A, et al. Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development. Cytokine. 2014;69(2):240–7. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.06.010>

11. Zonneveld R, Martinelli R, Shapiro NI, Kuijpers TW, Plötz FB, Carman CV. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. Critical Care. 2014;18(1). Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1186/cc13733>

12. Heijnen H, Sluijs P van der. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules … or not? Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(12):2141–51. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13147>

13. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. Journal of Clinical Investigation. 2003;111(12):1805–12. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200318921>

14. Dyer EM, Waterfield T, Baynes H. How to use C-reactive protein. Archives of disease in childhood - Education & practice edition. 2018;104(3):150–3. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-315079>

15. Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, De Sutter A, Aertgeerts B, Bullens DMA, et al. Point-of-care C reactive protein to identify serious infection in acutely ill children presenting to hospital: prospective cohort study. Archives of Disease in Childhood. 2017;103(5):420–6. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-312384>

16. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(2):447. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18020447>

17. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsispathophysiology and therapeutic concepts. Frontiers in Medicine. 2021;8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>

18. Boscarino G, Migliorino R, Carbone G, Davino G, Dell’Orto VG, Perrone S, et al. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. Antibiotics. 2023;12(8):1233. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12081233>

19. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosisa narrative review. Critical Care. 2022;26(1). Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>

20. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for Sepsis: What is and What Might Be? Biomarker Insights. 2015;10s4:BMI.S29519. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.4137/BMI.S29519>

21. Theodosiou AA, Mashumba F, Flatt A. Excluding Clinically Significant Bacteremia by 24 Hours in Otherwise Well Febrile Children Younger Than 16 Years. Pediatric Infectious Disease Journal. 2019;38(9):e203–8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002359>

22. Tamelytė E, Vaičekauskienė G, Dagys A, Lapinskas T, Jankauskaitė L. Early Blood Biomarkers to Improve Sepsis/Bacteremia Diagnostics in Pediatric Emergency Settings. Medicina. 2019;55(4):99. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55040099>

23. Zeng G, Chen D, Zhou R, Zhao X, Ye C, Tao H, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2022;36(7). Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.24505>

24. Hanna WJ, Berrens Z, Langner T, Lahni P, Wong HR. Interleukin-27: a novel biomarker in predicting bacterial infection among the critically ill. Critical Care. 2015;19(1). Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1095-2>

25. Wong HR, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, Thomas NJ, Freishtat RJ, et al. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children. Critical Care. 2012;16(5):R213. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1186/cc11847>

26. Houten CB van, Groot JAH de, Klein A, Srugo I, Chistyakov I, Waal W de, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. The Lancet Infectious Diseases. 2017;17(4):431–40. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30519-9>

27. Papan C, Argentiero A, Porwoll M, Hakim U, Farinelli E, Testa I, et al. A host signature based on TRAIL, IP-10, and CRP for reducing antibiotic overuse in children by differentiating bacterial from viral infections: a prospective, multicentre cohort study. Clinical Microbiology and Infection. 2022;28(5):723–30. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.019>

28. Gyurkovska V, Ivanovska N. Distinct roles of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in viral and bacterial infections: from pathogenesis to pathogen clearance. Inflammation Research. 2016;65(6):427–37. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-016-0934-1>

29. Papan C, Sidorov S, Greiter B, Bühler N, Berger C, Becker SL, et al. Combinatorial Host-Response Biomarker Signature (BV Score) and Its Subanalytes TRAIL, IP-10, and C-Reactive Protein in Children With *Mycoplasma pneumoniae* Community-Acquired Pneumonia. The Journal of Infectious Diseases. 2023; Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad573>

30. Fröhlich F, Gronwald B, Bay J, Simon A, Poryo M, Geisel J, et al. Expression of TRAIL, IP-10, and CRP in children with suspected COVID-19 and real-life impact of a computational signature on clinical decision-making: a prospective cohort study. Infection. 2023;51(5):1349–56. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-023-01993-1>

31. Ashkenazi-Hoffnung L, Oved K, Navon R, Friedman T, Boico O, Paz M, et al. A host-protein signature is superior to other biomarkers for differentiating between bacterial and viral disease in patients with respiratory infection and fever without source: a prospective observational study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2018;37(7):1361–71. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-018-3261-3>

32. Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Scheuerman O, Berger I, Eden E, Oved K, et al. Differential serum and urine CRP, IP-10, and TRAIL levels in pediatric urinary tract infection. Frontiers in Pediatrics. 2021;9. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.771118>

33. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. Cureus. 2021; Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.15019>

34. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Tavoulareas G, Mainas E, Toutouzas K, Mathas C, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of severe bacterial infections and COVID-19. Scientific Reports. 2023;13(1). Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-30807-5>

35. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chaou C-H, Yeh C-F, Liu S-H, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. Annals of Intensive Care. 2017;7(1). Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0316-z>

36. Romualdo LG de G, Torrella PE, González MV, Sánchez RJ, Holgado AH, Freire AO, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. Clinical Biochemistry. 2014;47(7-8):505–8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.02.011>

37. Smok B, Domagalski K, Pawłowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. Mediators of Inflammation. 2020;2020:1–8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8201585>

38. Esposito S, Di Gangi M, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Da Dalt L, et al. Sensitivity and Specificity of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, Midregional Proatrial Natriuretic Peptide and Midregional Proadrenomedullin for Distinguishing Etiology and to Assess Severity in Community-Acquired Pneumonia. Chalumeau M, editor. PLOS ONE. 2016;11(11):e0163262. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0163262>

39. Balanza N, Erice C, Ngai M, Varo R, Kain KC, Bassat Q. Host-based prognostic biomarkers to improve risk stratification and outcome of febrile children in low- and middle-income countries. Frontiers in Pediatrics. 2020;8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.552083>

40. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(4):e56–93. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir073>

41. Hoeboer SH, Geest PJ van der, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(5):474–81. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.026>

42. Chaftari P, Chaftari A-M, Hachem R, Yeung S-CJ, Dagher H, Jiang Y, et al. The role of procalcitonin in identifying high-risk cancer patients with febrile neutropenia: A useful alternative to the multinational association for supportive care in cancer score. Cancer Medicine. 2021;10(23):8475–82. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.4355>

43. Tonkin-Crine SK, Tan PS, Hecke O van, Wang K, Roberts NW, McCullough A, et al. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;2019(9). Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012252.pub2>

44. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study. Critical Care Medicine. 2017;45(5):781–9. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002321>

45. Chaftari A-M, Hachem R, Reitzel R, Jordan M, Jiang Y, Yousif A, et al. Role of Procalcitonin and Interleukin-6 in Predicting Cancer, and Its Progression Independent of Infection. Zhang Z, editor. PLOS ONE. 2015;10(7):e0130999. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130999>

46. García de Guadiana-Romualdo L, Español-Morales I, Cerezuela-Fuentes P, Consuegra-Sánchez L, Hernando-Holgado A, Esteban-Torrella P, et al. Value of lipopolysaccharide binding protein as diagnostic marker of infection in adult cancer patients with febrile neutropenia: comparison with C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6. Supportive Care in Cancer. 2015;23(7):2175–82. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2589-1>