

Kadar procalcitonin serum abnormal sebagai prediktor mortalitas meningoensefalitis

Abnormality of serum procalcitonin as predictor of meningoencephalitis mortality

Ike Febrilina Sindise*, Sekar Satiti**, Yudiyanta**

*RSUD Cileungsi Bogor Jawa Barat

**Departemen Neurologi, FKMK, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Serum procalcitonin,
prognostic,
meningoencephalitis

Meningoencephalitis is a disease that has a high mortality rate. Limited diagnostic tools to detect pathogens causing meningoencephalitis and the length of time required for pathogen culture lead to less optimal treatment of meningoencephalitis patients. Serum procalcitonin levels can be a faster diagnostic and prognostic tool for proper therapy to be immediately given to improve prognosis. Results from various studies on serum procalcitonin levels as a predictor of mortality are still varies. This study aims to assess the prognostic role of abnormality serum procalcitonin levels against mortality during treatment in meningoencephalitis patients. This study used a retrospective cohort study design with data retrieval from medical records. The subjects of the study were adult patients with a diagnosis of meningitis, encephalitis or meningoencephalitis, grouped into 25 samples with abnormal levels ≥ 0.1 ng/ml and normal < 0.1 ng/ml of 25 samples, followed by outcome of death or live. In bivariate analysis, both sexes and hyponatremia were associated with occurrence of death and statistically significant, whereas serum procalcitonin did not affect mortality ($p = 0,564$; RR 1,222; 95% CI 0.616-2.424). In multivariate analysis showed sepsis as variables that modify serum procalcitonin significance against mortality. The results of this study found that meningoencephalitis with abnormality of serum procalcitonin levels (≥ 0.1 ng/ml) did not have higher mortality than patients with normal serum procalcitonin levels (< 0.1 ng/ml). Sepsis is a factor that modifies the significance of serum procalcitonin against mortality.

ABSTRAK

Kata Kunci:
Procalcitonin serum,
prognostik,
meningoensefalitis

Penyakit meningoensefalitis merupakan penyakit yang memiliki angka mortalitas yang tinggi. Terbatasnya alat diagnosis untuk mendeteksi patogen penyebab meningoensefalitis serta lamanya waktu yang diperlukan untuk kultur patogen mengakibatkan kurang optimalnya penanganan pasien-pasien meningoensefalitis. Kadar procalcitonin serum dapat menjadi alat diagnostik dan prognostik yang lebih cepat agar terapi yang tepat bisa segera diberikan untuk memperbaiki prognosis. Hasil dari berbagai penelitian mengenai kadar procalcitonin serum sebagai prediktor mortalitas masih beragam. Penelitian ini bertujuan menilai peran prognostik kadar procalcitonin serum yang abnormal terhadap mortalitas selama perawatan pada pasien meningoensefalitis. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kohort retrospektif dengan pengambilan data dari rekam medis. Subjek penelitian adalah pasien dewasa dengan diagnosis meningitis, ensefalitis atau meningoensefalitis, yang dikelompokkan menjadi 25 sampel dengan kadar ProCT abnormal $\geq 0,1$ ng/ml dan normal $< 0,1$ ng/ml sebanyak 25 sampel, kemudian diikuti outcome berupa meninggal atau hidup. Pada analisis bivariat, didapatkan jenis kelamin dan hiponatremia berhubungan dengan terjadinya kematian dan bermakna secara statistik, sedangkan kadar procalcitonin serum tidak berpengaruh terhadap kematian ($p = 0,564$; RR 1,222; 95%CI 0,616-2,424). Pada analisis multivariat menunjukkan variabel sepsis sebagai variabel yang memodifikasi kemaknaan procalcitonin serum terhadap kematian. Hasil dari penelitian ini mendapatkan pasien meningoensefalitis dengan kadar procalcitonin serum abnormal ($\geq 0,1$ ng/ml) tidak memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar procalcitonin serum normal ($< 0,1$ ng/ml). Sepsis merupakan faktor yang memodifikasi kemaknaan procalcitonin serum terhadap mortalitas.

Correspondence:
drikesindise@gmail.com

PENDAHULUAN

Prognosis meningoensefalitis sangat bergantung pada kecepatan diagnosis dan terapi. Penggunaan antibiotik secara luas dan kurangnya teknik yang tersedia selain pengecatan gram dan kultur merupakan penghambat keberhasilan deteksi patogen penyebab infeksi saraf.^{1,2} Analisis rutin *liquor cerebrospinal* (LCS) tidak selalu efisien untuk membedakan meningitis bakterial dan viral. Prosentase sampel *liquor cerebrospinal* (LCS) atau darah di mana tidak ada bakteri yang dapat terdeteksi di antara kasus-kasus suspek meningitis biasanya tinggi.¹

Beberapa serum biomarker potensial yang dapat membantu membedakan diagnosis infeksi bakterial viral dan menentukan prognosis serta terapi terutama untuk penggunaan antibiotik telah diidentifikasi dalam kurun waktu beberapa tahun terakhir ini. *Procalcitonin* (ProCT) adalah biomarker yang paling banyak diteliti.³ ProCT serum lebih superior sebagai marker diagnostik daripada ProCT LCS.⁴ Hasil berbagai penelitian terdahulu menunjukkan bahwa ProCT serum dapat berperan sebagai faktor prognostik pada pasien meningoensefalitis dengan hasil kadar PCT serum yang beragam sehingga perlu penelitian lebih lanjut. Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan pemeriksaan kadar ProCT serum pada pasien meningoensefalitis serta menilai peran prognostik kadar ProCT serum yang abnormal terhadap mortalitas meningoensefalitis.

METODE

Penelitian ini dilakukan sejak bulan Desember 2017 sampai dengan Januari 2018. Pelaksanaan penelitian dimulai dengan pengambilan sampel di Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito berupa data rekam medis pasien dengan diagnosis meningitis, ensefalitis, atau meningoensefalitis baik laki-laki maupun perempuan di catatan medisnya menurut ICD X A83, A84, A85, A86, A87, B00, B58, G01, G02, G03, G03, G04, G05 sejak 1 September 2016 sampai dengan 30 November 2017.

Rancangan penelitian ini menggunakan studi kohort retrospektif untuk menilai peran prognostik kadar ProCT serum yang abnormal terhadap mortalitas meningoensefalitis. Pengambilan sampel penelitian secara berurutan (*consecutive sampling*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel minimal terlewati. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah 1) semua pasien terdiagnosis meningitis, ensefalitis, atau meningoensefalitis baik laki-laki maupun perempuan di catatan medisnya menurut ICD X A83, A84, A85, A86, A87, B00, B58, G01, G02, G03, G03, G04, G05, 2) usia >18 tahun, 3) menjalani pemeriksaan *procalcitonin* serum saat masuk rumah sakit (saat di IGD rumah sakit) sebelum mendapatkan terapi antibiotik, 4) pasien memiliki catatan medis yang

lengkap, memuat semua data dari variabel yang diteliti pada penelitian ini. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah: 1) terdapat lesi intrakranial lain seperti stroke atau neoplasma, 2) memiliki penyakit neoplasma di organ lain, 3) trauma kepala dan organ lain, 3) pasca operasi.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kondisi pasien saat keluar dari rumah sakit. Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar *procalcitonin* serum. Variabel perancu pada penelitian ini adalah jenis kelamin, usia, koma, durasi gejala sebelum masuk rumah sakit, bangkitan, status infeksi HIV, peningkatan tekanan intrakranial, demam, jumlah leukosit darah, natrium dan sepsis.

Pengolahan data diawali dengan pengambilan dan pengumpulan data. Data dicatat pada kuesioner yang telah dipersiapkan. Pemeriksaan kadar *procalcitonin* serum dilakukan di laboratorium RSUP Dr. Sardjito, yang hasilnya dicetak dan dicantumkan dalam arsip catatan medis pasien. Sampel diambil pada hari pertama masuk rumah sakit (saat di IGD). Pengukuran ProCT serum menggunakan alat VIDAS BRAHMS PCT assays. Sampel darah dimasukkan ke dalam *collection tube type cloth activator* dan gel pemisah. Sampel akan dibiarkan sekitar 30 menit sampai terbentuk *clotting* dan kemudian dilakukan sentrifugasi sehingga terbentuk serum. Serum harus disimpan pada suhu 2-8 °C. Bisa bertahan sampai lebih dari 48 jam. Jika disimpan pada -25°C±6°C, sampel bisa bertahan sampai dengan 6 bulan. Data yang diperoleh digunakan dalam perhitungan statistik. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

HASIL

Jumlah pasien diagnosis meningitis, ensefalitis, atau meningoensefalitis baik laki-laki maupun perempuan di catatan medisnya menurut ICD X A83, A84, A85, A86, A87, B00, B58, G01, G02, G03, G03, G04, G05 sejak 1 September 2016 sampai dengan 30 November 2017 adalah sebanyak 72. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 51 pasien, sedangkan sebanyak 21 tidak memenuhi kriteria inklusi. Satu subjek dieksklusi karena memiliki penyakit penyerta berupa stroke, sehingga jumlah subjek penelitian dalam penelitian ini adalah 50 sampel yang dikategorikan menjadi 25 sampel dengan kadar ProCT abnormal $\geq 0,1$ ng/ml dan dengan kadar ProCT serum normal $< 0,1$ ng/ml juga sebanyak 25 sampel.

Informasi karakteristik demografis subjek penelitian ini adalah jenis kelamin dan usia subjek penelitian. Pada penelitian ini didapatkan jumlah subjek laki-laki lebih banyak yaitu 34 orang atau sebesar 68% dari seluruh subjek penelitian. Nilai median usia adalah 36 tahun dengan rentang minimum 19 tahun dan maksimum 85 tahun. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik demografis subjek penelitian

Karakteristik demografis	Jumlah (%)	Median (Minimum-maksimum)
Jenis kelamin		
Laki-laki	34 (68%)	
Perempuan	16 (32%)	
Usia subjek (tahun)		36 (19–85)

Karakteristik dasar subjek penelitian juga berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang (Tabel 2). Kondisi klinis awal masuk rumah sakit yaitu durasi gejala sebelum masuk rumah sakit, koma, demam, bangkitan dan peningkatan TIK. Gejala klinis lain yang dinilai selama perawatan adalah infeksi HIV, sepsis serta bangkitan. Kondisi akhir perawatan adalah meninggal atau hidup. Sedangkan untuk pemeriksaan penunjang yang dinilai pada awal masuk rumah sakit adalah kadar ProCT serum, lekositosis dan hiponatremia pada subjek.

Nilai median durasi gejala sebelum admisi ke rumah sakit adalah sebesar 14 hari dengan rentang minimum dan maksimum sebesar 1–180 hari. Subjek yang mengalami demam saat masuk rumah sakit adalah sebanyak 37 orang atau 74% dari seluruh subjek penelitian. Pada 19 orang (38%) subjek didapatkan adanya gejala bangkitan. Subjek yang mengalami peningkatan TIK saat masuk rumah sakit adalah sebesar 12 orang atau 24% dari seluruh subjek penelitian. Subjek yang mengalami sepsis selama perawatan di rumah sakit adalah sebanyak 11 orang atau 22% dari seluruh subjek penelitian. Sebagian besar subjek penelitian ini masuk ke rumah sakit dalam kondisi tidak mengalami koma (>8). Hal ini dapat dilihat dari presentase subjek yang tidak koma sebesar 92%. Pada penelitian ini lekositosis didapatkan pada 24 subjek atau sebesar 48% dari seluruh subjek penelitian. Pada 15 orang (30%) subjek didapatkan infeksi HIV dan pada 21 orang (42%) subjek didapatkan hiponatremi. Subjek yang meninggal selama perawatan adalah sebanyak 20 orang atau 40% dari seluruh subjek penelitian.

Hasil analisis bivariat untuk melihat hubungan kadar *procalcitonin* (ProCT) serum dengan kondisi luaran menunjukkan bahwa kadar ProCT serum tidak berhubungan bermakna dengan kondisi luaran subjek penelitian dengan nilai *p* sebesar 0,564 dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang

Karakteristik klinis dan pemeriksaan penunjang	Jumlah (%)	Median (Minimum–maksimum)
Durasi gejala		14 (1–180)
Demam		
Ada	37 (74%)	
Tidak	13 (26%)	
Bangkitan		
Ada	19 (38%)	
Tidak	31 (62%)	
Peningkatan TIK		
Ada	12 (24%)	
Tidak	38 (76%)	
Sepsis		
Ada	11 (22%)	
Tidak	39 (78%)	
Koma		
Ada	4 (8%)	
Tidak	46 (92%)	
Leukosit		
Lekositosis	24 (48%)	
Tidak ada lekositosis	26 (52%)	
Infeksi HIV		
Ada	15 (30%)	
Tidak	30 (60%)	
Tidak diperiksa	5 (10%)	
Hiponatremia		
Ada	21 (42%)	
Tidak	29 (58%)	
Luaran		
Meninggal	20 (40%)	
Hidup	30 (60%)	

Tabel 3. Hubungan kadar ProCT serum abnormal dengan kondisi luaran

Variabel	Luaran				<i>p</i>	Risiko relatif
	Meninggal		Hidup			
	N	(%)	N	(%)		
ProCT abnormal	11	(44)	14	(56)	0,564	1,222
ProCT normal	9	(36)	16	(64)		(0,616–2,424)

Analisis bivariat juga dilakukan untuk menilai hubungan faktor demografis subjek penelitian dengan kondisi luaran. Faktor demografis yang dinilai pada penelitian ini adalah jenis kelamin dan usia subjek penelitian. Pada variabel jenis kelamin, sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki. Sebanyak 50% subjek laki-laki meninggal saat perawatan di rumah sakit. Sedangkan dari keseluruhan subjek perempuan, 18,8% subjek meninggal. Analisis statistik menunjukkan hasil bahwa perbedaan jenis kelamin subjek berhubungan bermakna dengan luaran (*p* =0,035). Pada variabel usia tidak didapatkan perbedaan signifikan antara nilai median usia subjek yang hidup dengan yang meninggal (*p* =0,405). Analisis bivariat untuk melihat hubungan

karakteristik demografis dengan kondisi luaran dapat dilihat pada tabel 4.

Analisis bivariat juga bertujuan untuk melihat hubungan karakteristik klinis dan pemeriksaan penunjang dengan kondisi luaran yang dapat dilihat pada tabel 5. Pada variabel demam, analisis bivariat menunjukkan bahwa adanya demam tidak berhubungan dengan mortalitas ($p = 0,430$). Adanya gejala bangkitan tidak berhubungan bermakna dengan kondisi luaran subjek dengan nilai $p = 0,122$. Sebanyak 12 dari 50 pasien menunjukkan adanya tanda-tanda peningkatan TIK. Dari jumlah tersebut, 7 subjek (26,3%) keluar dari rumah sakit dalam keadaan meninggal. Pada penelitian ini, tanda peningkatan TIK bukan merupakan prediktor kematian yang bermakna secara statistik ($p = 0,182$).

Subjek yang mengalami sepsis dan meninggal sebanyak 10 (90,9%) orang, dan dari hasil statistik didapatkan bahwa adanya sepsis merupakan prediktor mortalitas pada meningoensefalitis yang bermakna secara statistik dengan p sebesar 0,000. Pada penelitian ini subjek yang mengalami koma saat admisi dan meninggal sebanyak 3 (75%) orang, berdasarkan analisis bivariat koma tidak berhubungan dengan mortalitas dan tidak bermakna secara statistik dengan p sebesar 0,289. Median durasi gejala sebelum masuk rumah sakit pada kelompok yang meninggal adalah 17,5 hari (minimum-maksimum :1-180), sedangkan pada kelompok yang hidup adalah 14 hari (minimum-maksimum :1-180) dan analisis bivariat menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan dalam hal durasi gejala sebelum masuk rumah sakit di

Tabel 4. Hubungan karakteristik demografis dengan kondisi luaran

Variabel	Luaran				p	Risiko relatif
	Meninggal		Hidup			
	N	(%)	N	(%)		
Jenis kelamin						
Laki-laki	17	(50)	17	(50)	0,035	2,667 (0,911-7,805)
Perempuan	3	(18,8)	13	(81,2)		
Usia (Median: minimum-maksimum)	39	(20-72)	36,5	(19-85)	0,405	-

Tabel 5. Hubungan karakteristik klinis dan pemeriksaan penunjang dengan kondisi luaran

Variabel	Luaran				p	Risiko relatif
	Meninggal		Hidup			
	n	(%)	n	(%)		
Demam						
Ada	16	(43,2)	21	(56,8)	0,430	1,405 (0,574 - 3,440)
Tidak	4	(30,8)	9	(69,2)		
Bangkitan						
Ada	5	(26,3)	14	(73,7)	0,122	0,544 (0,236-1,254)
Tidak	15	(48,4)	16	(51,6)		
Peningkatan TIK						
Ada	7	(58,3)	5	(41,7)	0,182	1,705 (0,890-3,268)
Tidak	13	(34,2)	25	(65,8)		
Sepsis						
Ada	10	(90,9)	1	(9,1)	0,000*	3,545 (2,013-6,245)
Tidak	10	(25,6)	29	(74,4)		
Koma saat admisi						
Ya	3	(75,0)	1	(25,0)	0,289	2,029 (0,900-4,006)
Tidak	17	(37,0)	29	(63,0)		
Durasi gejala (Median;minimum- maksimum)	17,5	(1-180)	14	(1-180)	0,436	-
Infeksi HIV						
Ada	8	(53,3)	7	(46,7)	0,286	1,455 (0,746-2,835)
Tidak	11	(36,7)	19	(63,3)		
Lekosit						
Ada Lekositosis	7	(29,2)	17	(70,8)	0,133	0,586 (0,280-1,213)
Tidak ada	13	(50,0)	13	(50,0)		
Hiponatremia						
Ada	12	(57,1)	9	(42,9)	0,035*	2,071 (1,032-4,156)
Tidak ada	8	(27,6)	21	(72,4)		

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

antara dua kelompok dengan p sebesar 0,436. Hasil analisis bivariat mengenai hubungan status infeksi HIV dengan luaran didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna dengan nilai p sebesar 0,286.

Pada penelitian ini variabel laboratoris yang dianalisis adalah lekositosis dan hiponatremia. Sebanyak 24 subjek mengalami lekositosis, dari jumlah tersebut 7 subjek (29,2%) keluar rumah sakit dalam keadaan meninggal dan 17 subjek (70,8%) hidup. Dari analisis statistik didapatkan bahwa lekositosis tidak berhubungan dengan terjadinya kematian dengan nilai p sebesar 0,133. Sebanyak 21 subjek mengalami hiponatremia, dari jumlah tersebut 12 subjek (57,1%) keluar rumah sakit dalam keadaan meninggal dan 9 subjek (42,9%) hidup. Dari analisis statistik didapatkan bahwa hiponatremia berhubungan secara bermakna dengan terjadinya kematian dengan nilai p sebesar 0,035. Analisis bivariat hubungan karakteristik dasar berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang dapat dilihat pada tabel 5.

Analisis multivariat penelitian ini menggunakan regresi logistik. Variabel yang dapat dimasukkan dalam analisis multivariat adalah jenis kelamin, sepsis dan hiponatremia karena nilai $p < 0,05$ (Tabel 6). Untuk variabel utama yang diteliti yaitu kadar ProCT serum tidak dianalisis lebih lanjut karena nilai $p = 0,564$.

Tabel 6. Analisis multivariat

		p	OR	95%CI	
Jenis kelamin	Laki-laki	0,074	7,595	0,824	70,014
	Perempuan				
Sepsis	Ya	0,003*	86,467	4,787	1561,86
	Tidak				
Hiponatremia	Ya	0,051	5,007	0,994	25,211
	Tidak				
$R^2=0,483$					

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa sepsis merupakan variabel yang memodifikasi kemaknaan ProCT terhadap mortalitas. Sepsis merupakan variabel yang berpengaruh terhadap kematian pada pasien meningoensefalitis.

DISKUSI

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa kadar ProCT serum tidak berhubungan bermakna dengan kematian meningoensefalitis. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini. Penelitian yang dilakukan di Korea pada meningitis bakterial menunjukkan hasil bahwa kadar ProCT yang meningkat mempunyai hubungan bermakna

dengan luaran buruk termasuk kematian.⁵ Penelitian retrospektif pada pasien meningitis tuberkulosis di Korea menemukan bahwa kadar ProCT serum $>0,4$ ng/ml berhubungan bermakna dengan luaran buruk yaitu skor GCS ≤ 8 . Penelitian tersebut juga menunjukkan hasil bahwa proporsi kematian pada meningitis bakterial lebih tinggi secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok meningitis tuberkulosis dan viral, di mana kadar ProCT pada meningitis bakterial juga lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan meningitis tuberkulosis dan viral. Kadar ProCT serum untuk meningitis tuberkulosis relatif lebih rendah dibandingkan dengan meningitis bakterial dikarenakan produksi TNF- α dan IFN- δ yang lebih tinggi pada meningitis bakterial.⁶

Pada penelitian ini terdapat 10 (20%) subjek dengan hasil analisis CSF mengarah ke bakterial, 27 (54%) subjek mengarah ke non-bakterial dan 13 (26%) subjek tidak diperiksa. Hal ini yang mungkin berpengaruh terhadap hasil analisis bivariat karena sebagian besar subjek mengarah ke penyebab non-bakterial termasuk viral dan tuberkulosis. Penelitian di Busan Korea menunjukkan hasil bahwa proporsi kematian pada meningitis bakterial lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok meningitis tuberkulosis dan viral, di mana kadar ProCT pada meningitis bakterial juga lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan meningitis tuberkulosis dan viral. Pada penelitian tersebut sebanyak 57% subjek meningitis bakterial meninggal, sedangkan pada subjek meningitis tuberkulosis dan viral tidak ada yang meninggal.⁶

Meningitis bakterial berhubungan dengan tingginya mortalitas dan jenis bakteri penyebab adalah salah satu faktor risiko kuat terhadap luaran yang buruk. *Streptococcus pneumoniae* merupakan faktor risiko kuat terhadap terjadinya mortalitas pada meningitis.⁷ Jenis bakteri menentukan kadar ProCT dalam serum. Sebuah penelitian menunjukkan hasil bahwa ProCT dapat membedakan jenis bakteri gram negatif dan gram positif dengan median kadar ProCT secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kultur darah positif gram negatif (2,42 ng/ml) dibandingkan dengan kelompok kultur darah positif gram positif (0,49 ng/ml) ($p < 0,001$). Kadar ProCT yang berbeda ini tergantung pada kadar sitokin yang dihasilkan oleh masing-masing jenis bakteri.⁸ Reaksi inflamasi dengan munculnya sitokin seperti TNF- α dan IL-6 sejauh ini sangat berhubungan erat dengan bakterial meningitis, akan tetapi sitokin jenis ini juga dapat ditemukan pada infeksi virus.⁹ Pada penelitian ini tidak mempertimbangkan jenis organisme yang menjadi penyebab meningoensefalitis sehingga mungkin dapat berkontribusi terhadap hasil analisis bivariat.

Kadar ProCT normal pada orang sehat $<0,1$ ng/ml atau sampai tidak terdeteksi dan dapat meningkat secara signifikan akibat infeksi bakteri. Peningkatan ini berhubungan dengan ekspresi gen CACL-1 dan meningkatkan produksi ProCT dari berbagai jaringan akibat respons dari endotoksin dan mediator inflamasi sitokin seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6.¹⁰ Karena sitokin menyebabkan keluarnya sel-sel yang memproduksi ProCT, kadar ProCT serum juga dapat menjadi marker keparahan penyakit dan kematian.¹¹ Proses ini juga berlaku pada infeksi yang terjadi di intrakranial. Kaskade lepasnya mediator inflamasi sitokin sangat menentukan jumlah dan intensitas sintesis ProCT yang sangat menentukan kadar ProCT di dalam serum.⁶ ProCT juga disebut sebagai penguat kaskade inflamasi yang potensial dan mempunyai efek seperti mediator inflamasi sitokin di antaranya meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler.¹² Reaksi inflamasi yang semakin meningkat akan menyebabkan edema, kerusakan sel dan nekrosis jaringan yang lebih luas. Infiltrasi pada dinding arteri kecil dan vena kortikal menyebabkan vaskulitis yaitu terjadinya penebalan jaringan intima, penyempitan dan penyumbatan arteri-arteri kecil, tromboflebitis vena kortikal dan trombosis sinus venosus utama, iskemia dan infark jaringan. Inflamasi piameter dan araknoid mengganggu transport glukosa ke CSF menyebabkan penurunan level glukosa CSF. Hal ini menyebabkan respons netrofil di ruangan subaraknoid, jaringan edema dan vaskulitis semakin meningkat, klinis dan patologi meningitis semakin memberat seperti terjadinya peningkatan permeabilitas sawar darah otak, meningkatnya tekanan intrakranial, hidrosefalus, menurunnya aliran darah serebral yang menyebabkan hipoksia serebral dan kematian. Perubahan aliran darah otak dapat menyebabkan hipoksia otak sehingga memperparah edema sitotoksik.^{13,14} Hipoksia dapat menyebabkan kerusakan parenkim otak baik secara fokal maupun global. Kerusakan parenkim otak akibat hipoksia bersama dengan adanya bangkitan dan peningkatan tekanan intrakranial dapat menyebabkan kematian.¹⁵ Peningkatan tekanan intrakranial dihasilkan melalui berbagai mekanisme yaitu edema vasogenik, edema sitotoksik dan edema intersisial. Edema vasogenik disebabkan oleh peningkatan permeabilitas sawar darah otak akibat sitokin. Edema sitotoksik diakibatkan oleh perubahan membran sel yang menyebabkan peningkatan jumlah air intraseluler, masuknya potasium dan perubahan metabolisme otak ke arah glikolisis anaerob yang menyebabkan produksi laktat. Edema intersisial pada parenkim otak disebabkan oleh menurunnya kemampuan reabsorpsi CSF akibat inflamasi di ruang subaraknoid.¹⁶ Kombinasi antara edema vasogenik serta sitotoksik, dan hidrosefalus akan menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial yang

dapat diikuti dengan herniasi otak yang dapat berakhir pada kematian.¹⁷

Hasil analisis bivariat juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara variabel jenis kelamin dan hiponatremia dengan kematian. Jenis kelamin laki-laki dan perempuan mempunyai perbedaan klinis dan luaran yang signifikan pada meningitis. Jenis kelamin laki-laki lebih sering mengalami kondisi yang menyebabkan supresi dari sistem imun.¹⁸ Hal ini berbeda dengan salah satu penelitian yang menunjukkan hasil bahwa jenis kelamin perempuan menjadi faktor independen terjadinya luaran yang buruk pada subjek dengan usia ≥ 65 tahun dengan *odds ratio* sebesar 5,81. Sedangkan pada analisis bivariat kelompok usia <65 tahun tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan luaran yang buruk. Hormon estrogen pada meningitis dengan jenis kelamin perempuan dapat mengalami peningkatan yang berpengaruh pada adaptasi otak, sel otak menjadi hipoksia dan iskemia.¹⁹ Salah satu penelitian pada 90 pasien meningitis bakterial menunjukkan hasil bahwa frekuensi kejadian hiponatremia tinggi di rumah sakit namun secara statistik tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap mortalitas dengan *p* sebesar 0,720 pada usia ≥ 50 tahun dan 0,890 pada usia <50 tahun. Hiponatremia menjadi komplikasi akut pasien meningitis yang bisa terjadi karena dehidrasi (demam, muntah dan rendahnya nutrisi). Hiponatremia dapat menyebabkan edema serebri, kematian sel otak dan meningkatkan tekanan intrakranial sehingga menyebabkan herniasi.²⁰ Penelitian lain menyebutkan bahwa hiponatremia berhubungan dengan luaran yang buruk dengan *odds ratio* sebesar 3,81, dengan frekuensi hiponatremia sebesar 13,2%.²¹

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa sepsis merupakan variabel yang memodifikasi kemaknaan ProCT terhadap mortalitas. Kadar ProCT menunjukkan jumlah bakteri sistemik dan sebagai prediktor keparahan serta derajat infeksi bakteri. Endotoksemia sebagai prediktor tingginya mortalitas dan sepsis yang disertai dengan komplikasi hipotensi lebih sering terjadi pada kejadian bakteremia dan endotoksemia yang terjadi bersamaan dibandingkan dengan kejadian bakteremia saja.²² Sebuah penelitian eksperimental menunjukkan bahwa infeksi sistemik berpengaruh pada presentasi klinis dan patofisiologi kerusakan sawar darah otak dan ventrikel pada *meningitis pneumococcus*. Berkurangnya jumlah bakteremia di dalam darah meningkatkan perbaikan gejala klinis dan mengurangi kerusakan sawar darah otak dan ventrikel dengan *p* $<0,05$.²³

Penelitian sebelumnya yang dilakukan pada subjek dengan meningitis *Staphylococcus aureus*, juga melaporkan bahwa bakteremia berhubungan dengan

mortalitas pada pasien meningitis *Staphylococcus aureus* dengan $p < 0,01$.²⁴ Penelitian lain yang dilakukan pada meningitis bakterial menunjukkan hasil bahwa keterlibatan kondisi sistemik dengan adanya tanda-tanda sepsis seperti takikardia menjadi faktor independen terjadinya mortalitas pada pasien meningitis bakterial dengan *odds ratio* sebesar 2,67 (95%CI 1,46-4,89).⁷

Hasil yang sama juga ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan pada *meningitis meningococcal*, di mana presentase sepsis dengan tanda seperti takikardia sebesar 51% dari keseluruhan subjek. Analisis lanjutan menunjukkan bahwa takikardia menjadi faktor independen terhadap mortalitas pada pasien *meningitis meningococcal*.²⁵

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu beberapa variabel lain yang berpotensi mempengaruhi kondisi luaran seperti jenis patogen etiologi dan hasil pencitraan seperti edema serebri atau hidrosefalus serta riwayat terapi tidak dianalisis pada penelitian ini sehingga pengaruhnya terhadap hasil penelitian ini tidak dapat dinilai.

SIMPULAN

Pasien meningoensefalitis dengan kadar *procalcitonin* serum abnormal ($\geq 0,1$ ng/ml) tidak memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar *procalcitonin* serum normal ($< 0,1$ ng/ml). Sepsis merupakan faktor yang memodifikasi kemaknaan *procalcitonin* serum terhadap mortalitas. Hasil penelitian ini dapat dipakai untuk evaluasi terapi, menilai tingkat keberhasilan terapi yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vyse A, Wolter JM, Chen J, Ng T, Gabarro S. Meningococcal disease in Asia :an under-recognized public health burden. *Epidemiology Infection*. 2011;139:967-985.
2. Danchaivijitr S, Leelarasmee A, Sankaburanuraksa S. Meningococcal carriers in school children. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 1988;71:537-540.
3. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2014; 14(1):R15.
4. Shen HY, Gao W, Cheng J, Zhao SD, Sun Y, Hua J, et al. Direct comparison of the diagnostic accuracy between blood and cerebrospinal fluid procalcitonin levels in patients with meningitis. *Clinical biochemistry*. 2015;48:1079-1082.
5. Sung B, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, Kim WY.. Usefulness of procalcitonin level as an outcome predictor of adult bacterial meningitis. *Intern Emergency Med*. 2015;August 6th.
6. Kim J, Park BS, Shin KJ, Kyong JS, Eun S, Ha SY, et al. Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Factor for Tuberculosis Meningitis. *J Clin Neurol*. 2015;12(3):332-339.
7. Van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849-1859.
8. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(4):579-583.
9. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten C, Tenenbaum T. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections. *Mediators of Inflammation Reviews*. 2016;ID 8562805:16 pages.
10. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin gene in multiple tissues in response to sepsis. *Endocrinology Metabolic Clinical Journal*. 2001;86:396-404.
11. Kontantinidis T, Cassimos D, Gioka T, Parasidis T, Nikolaidis C, Panopoulou M, et al. Can Procalcitonin in cerebrospinal fluid be a diagnostic tool for meningitis?. *J Clin Lab Anal*. 2014;29:169-174.
12. Becker KL, Snider K, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *British Journal of Pharmacology*. 2010;159:253-264.
13. Roos KL, Greenlee JE. Meningitis and Encephalitis. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2011;17(5):1010-1023.
14. Roos KL, Tyler KL. Meningitis, Encephalitis, Brain Abscess, and Empyema. In :Hauser SL, Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Jameson JL, Loscalzo J, (Eds.), *Harrison's Neurology In Clinical Medicine (3rd Ed, pp. 493-526)*. London: McGraw-Hill Education, LLC. 2013.
15. Solomon T, Dung NM, Kneen R, Thao LTT, Gainsborough M, Nisalak A, et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain : A Journal of Neurology*. 2002;125:1084-1093.
16. Archibald LK, Quisling RG. Central Nervous System Infections. In : Layan AJ, et al, (Ed.). *Textbook of Neurointensive Care (pp. 427-517)*. London: Springer-Verlag. 2013.
17. Ganiem AR. Meningitis bakterial akut. In :Sudewi AAR, Sugianto P, Ritarwan K, (Eds.). *Infeksi Pada Sistem Saraf (pp. 1-11)*. Surabaya: Airlangga University Press; 2011.

18. Dharmarajan L, Salazar L, Hasbun R. Gender differences in community-acquired meningitis in adults: clinical presentation and prognostic factors. *J Meningitis*. 2016;June:1(1).
19. Wang AY, Machicado JD, Khoury NT, Wootton SH, Hasbun R, Salazar L, et al. Community-acquired meningitis in older adults: clinical features, etiology, and prognostic factors. *J Am Geriatr Soc*. 2014; October 16th.
20. Mujtaba SWA, Jaffary M, Ullah I, Latif MZ, Qureshi RH, Hasan S. Hyponatremia in patients with bacterial meningitis and its association with in hospital mortality. *PJMHS*. 2016;10:4.
21. Lin WL, Chi H, Huang FY, Huang DT, Chiu NC. Analysis of clinical outcomes in pediatric bacterial meningitis focusing on patients without cerebrospinal fluid pleocytosis. *J Microbiol Immuno Infect*. 2014.
22. Park BS, Kim SE, Shin KJ, Ha SY, Lee BI, Park KM, et al. Procalcitonin as a potential predicting factor for prognosis in bacterial meningitis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;October 3rd.
23. Brandt CT, Holm D, Liptrot M, Ostergard C, Lundgren JD, Rowland IJ, et al. Impact of bacteremia on the pathogenesis of experimental pneumococcus meningitis. *J Infect Disease*. 2008;198(4):626-627.
24. Pintado V, Messeguer M, Fortun J, Cobo J, Quereda C, Moreno S, et al. Clinical study of 44 cases of Staphylococcus Aureus meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(12):864-868.
25. Strelow VL, Miranda EJ, Kolbe KR, Framil JVS, Vidal JE, Oliveira AP. Meningococcal meningitis: clinical and laboratorial characteristics, fatality rate and variables associated with in-hospital mortality. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(11):875-880.