

PENELITIAN

## Procalcitonin Sebagai Biomarker Diagnostik pada Pasien Sepsis yang Dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito

Muhammad Ikhwan Nur, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti, Sri Rahardjo

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sepsis adalah masalah kesehatan global, yang ditandai adanya disfungsi organ disebabkan oleh disregulasi respon inang dalam menanggapi infeksi mikroba. Insidensi dan mortalitas pasien sepsis yang dirawat di ICU masih cukup tinggi. Diagnosis dini sangat diperlukan untuk pengobatan yang efektif dan menghindari penggunaan antibiotik yang tidak perlu. Procalcitonin adalah biomarker yang menunjukkan nilai diagnostik yang lebih baik daripada penanda proinflamasi lainnya dalam mengidentifikasi pasien dengan sepsis dan dapat digunakan dalam diagnosis infeksi bakteri. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan sensitivitas dan spesifisitas procalcitonin sebagai biomarker pada pasien sepsis.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah retrospektif dengan menggunakan data rekam medis pada pasien yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari – Desember 2018. Uji diagnostik dilakukan pada pasien sepsis dan non-sepsis yang mengalami disfungsi organ sesuai dengan kriteria skor SOFA. Cut-off point procalcitonin ditentukan menggunakan analisis receiver operating characteristic (ROC). Analisis data dilakukan untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif procalcitonin pada pasien sepsis.

**Hasil:** Pada uji diagnostik procalcitonin pada pasien sepsis dengan cut-off point 3,27 ng/ml, didapatkan hasil sensitivitas 89,0%, spesifisitas 90%, nilai duga positif 90,1% dan nilai duga negatif 88,9%. Pada analisa ROC procalcitonin terhadap sepsis, didapatkan AUC 0,941 (AUC > 0,9).

**Kesimpulan:** Procalcitonin juga memiliki nilai diagnostik yang baik sebagai biomarker pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito. Procalcitonin memiliki kemampuan diskriminasi sangat kuat untuk pasien sepsis.

**Kata kunci:** disfungsi organ; procalcitonin; sepsis; skor SOFA

### PENDAHULUAN

Sepsis merupakan sindrom yang meliputi abnormalitas fisiologis, patologis dan biokimiawi yang disebabkan oleh infeksi. Sepsis adalah penyebab kematian dan penyakit kritis tersering di seluruh dunia. Selain itu pasien yang bertahan hidup dari sepsis sering kali memiliki cacat fisik, psikologis, dan kognitif jangka panjang dengan perawatan kesehatan dan implikasi sosial yang signifikan.<sup>1</sup>

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi respon pejamu terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan secara

akut pada total skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*)  $\geq 2$  poin.<sup>1</sup> Tingginya mortalitas pada pasien sepsis antara lain karena keterlambatan diagnosis dan tatalaksana. Oleh karena deteksi dini sangat diperlukan dalam menentukan tatalaksana sepsis. Diagnosis sepsis mungkin sulit karena tanda dan gejala inflamasi sistemik mungkin tumpang tindih dengan kondisi kritis non-infeksi, seperti trauma, luka bakar, pankreatitis, penyakit autoimun dan reaksi penolakan pada transplantasi.<sup>2</sup>

Diagnosis konvensional berbasis pemeriksaan kultur yang merupakan *gold standard* untuk identifikasi dari patogen dalam darah, yang tidak

ideal karena membutuhkan waktu yang sangat lambat. Hal tersebut dapat menyebabkan pasien mendapatkan terapi empirik yang tidak sesuai, sehingga secara signifikan dapat meningkatkan risiko mortalitas.<sup>3</sup>

Kebutuhan diagnosis yang cepat juga telah membuka perspektif baru dalam bidang penelitian biomarker sepsis non-mikrobiologi, melalui pemeriksaan molekul yang dihasilkan oleh respon imun selama fase yang berbeda dari episode sepsis. Meskipun tidak mengganti pemeriksaan mikrobiologi, pemeriksaan non-mikrobiologi ini dapat membantu dokter dalam membuat keputusan yang tepat di fase awal dari episode sepsis.<sup>3</sup>

Procalcitonin (PCT) adalah protein yang terdiri dari 116 asam amino dengan berat molekul 13kDa, yang disandi oleh gen CALC-1 yang terletak pada kromosom 11 dan diproduksi pada sel C kelenjar tiroid sebagai prohormon dari calcitonin. Secara normal, semua procalcitonin dipecah di dalam tiroid menjadi calcitonin.<sup>4</sup> Penggunaan procalcitonin sebagai biomarker potensial untuk sepsis dan infeksi pertama kali dijelaskan pada tahun 1993. Procalcitonin telah diteliti memiliki berbagai peran dalam sepsis. Procalcitonin dipercaya dapat membedakan penyebab infeksi dan non-infeksi pada pasien sakit kritis.<sup>5</sup>

Procalcitonin juga dapat digunakan sebagai panduan terapi antibiotik untuk mengurangi durasi terapi tanpa meningkatkan keparahan infeksi maupun kematian.<sup>6</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah procalcitonin serum memiliki nilai diagnostik yang baik sebagai biomarker pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito.

## METODE

Rancangan penelitian ini adalah retrospektif menggunakan uji diagnostik untuk menilai sensitivitas, spesifitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif procalcitonin pada pasien sepsis. Penelitian dilakukan di Instalasi Catatan Medik RSUP Dr Sardjito Yogyakarta setelah mendapatkan *ethical approval* dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada dan RSUP

Dr Sardjito Yogyakarta.

Subjek penelitian ini adalah pasien disfungsi organ dengan peningkatan akut skor SOFA  $\geq 2$  yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito, dikelompokkan dalam sepsis dan non-sepsis. Data diperoleh dari rekam medis pasien yang di rawat di ICU pada periode Januari – Desember 2018. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang berumur 18 tahun lebih yang mengalami disfungsi organ dengan peningkatan akut skor SOFA  $\geq 2$  yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito, dikelompokkan dalam sepsis dan non-sepsis. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien terdiagnosa penyakit karsinoma tiroid atau karsinoma paru, pasien terdiagnosa penyakit HIV, pasien paska operasi jantung. Pasien yang tidak dilakukan pemeriksaan procalcitonin serum dalam kurun waktu 72 jam setelah terjadi peningkatan akut skor SOFA  $\geq 2$  masuk dalam kriteria *drop out*.

Nilai diagnostik procalcitonin dianalisis dengan menggunakan uji diagnostik yang dinyatakan sebagai sensitivitas, spesifitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif. Kemampuan diagnostik procalcitonin dianggap baik apabila nilai diagnostiknya  $\geq 80\%$ .<sup>7</sup>

*Cut-off point* procalcitonin ditentukan menggunakan analisis *receiver operating characteristic* (ROC). Penentuan *cut-off point* adalah berdasarkan nilai sensitivitas dan spesifitas yang paling optimal berdasarkan analisis ROC.

## HASIL

Dari total 697 data rekam medis didapatkan 426 pasien memenuhi kriteria inklusi usia  $\geq 18$  tahun dengan peningkatan nilai SOFA  $\geq 2$ . Sebanyak 119 data rekam medis masuk dalam kriteria eksklusi dan 145 data rekam medis *drop out* karena tidak didapatkan hasil pemeriksaan procalcitonin dalam rentang waktu 72 jam setelah terjadinya peningkatan skor SOFA  $> 2$ . Pada akhirnya didapatkan 162 sampel rekam medis terdiri dari 82 pasien kelompok sepsis dan 80 pasien kelompok non-sepsis.

Dari data demografi sampel penelitian didapatkan lebih dari separuh pasien sepsis adalah laki-laki 48 (58,5%), sedangkan non-sepsis adalah perempuan 41 (51,2%). Rerata umur pasien sepsis 52,5 tahun dan non-sepsis 46,9 tahun (Tabel 1).

**Tabel 1.** DemografiSubjek Penelitian

Karakteristik pasien		Sepsis	Non-sepsis
		n (%) atau Mean $\pm$ SD	n (%) atau Mean $\pm$ SD
Jenis kelamin	Laki-laki	48 (58,5%)	39 (48,8%)
	Perempuan	34 (41,5%)	41 (51,2%)
Umur (tahun)		52,5 $\pm$ 19,5	46,9 $\pm$ 15,4

SD; standard deviasi

Jumlah pasien dengan komorbid pada kelompok sepsis 24 pasien (29,3%), lebih sedikit dibandingkan non-sepsis 39 pasien (48,8%) dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Sedangkan disfungsi organ neurologi, kardiovaskular, hematologi, renal, respirasi, dan hepar pada kelompok sepsis lebih tinggi dibandingkan kelompok non-sepsis dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) kecuali

hematologi ( $p > 0,05$ ) (Tabel 2).

Skor SOFA kelompok sepsis 8,71 lebih tinggi dibandingkan non-sepsis 4,55 dengan perbedaan bermakna  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Begitu pula nilai rata-rata procalcitonin kelompok sepsis 55,4 ng/ml, lebih tinggi dibandingkan non-sepsis 1,49 ng/ml dengan perbedaan bermakna  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) (Tabel 2).

**Tabel 2.** Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Karakteristik		Sepsis	Non-sepsis	<i>p value</i>
		n (%) atau Mean $\pm$ SD	n (%) atau Mean $\pm$ SD	
Komorbid	Dengan komorbid	24 (29,3%)	39 (48,8%)	0,011
	Tanpa komorbid	58 (70,7%)	41 (51,2%)	
Disfungsi Organ	Neurologi	51 (62,2%)	36 (45,0%)	0,028
	Kardiovaskular	44 (53,7%)	19 (23,8%)	0,000
	Hematologi	33 (40,2%)	21 (26,3%)	0,059
	Renal	58 (70,7%)	24 (30,3%)	0,000
	Respirasi	74 (90,2%)	56 (70,0%)	0,001
	Hepar	23 (28,0%)	5 (6,3%)	0,000
	Skor SOFA		8,71 $\pm$ 4,39	4,55 $\pm$ 2,59
Procalcitonin (ng/ml)		55,39 $\pm$ 63,45	1,49 $\pm$ 1,46	0,000

SD; standard deviasi; Chi-Square dan Independent T-test

Pada analisa ROC procalcitonin terhadap sepsis didapatkan AUC 0,941. Hal ini menunjukkan procalcitonin memiliki kemampuan diskriminasi sangat kuat ( $AUC > 0,9$ ) terhadap sepsis yaitu 94,1%. Dari kurva perpotongan garis sensitivitas dan spesifisitas diperoleh nilai *cut-off* procalcitonin terhadap sepsis adalah 3,27 ng/ml. Dari *cut-off* ini ditentukan nilai procalcitonin positif adalah kadar PCT  $\geq 3,27$  ng/ml, sedangkan kadar PCT  $< 3,27$  ng/ml adalah nilai procalcitonin negatif.

Pada uji diagnostik procalcitonin dengan *cut-off* 3,27 ng/ml didapatkan nilai sensitivitas PCT dalam mendiagnosis pasien dengan hasil positif

dan benar menderita sepsis adalah sebesar 89,0%. Nilai spesifisitas dalam mendiagnosis pasien dengan hasil negatif dan benar tidak menderita sepsis adalah sebesar 90%. Nilai duga positif yang merupakan probabilitas seseorang menderita sepsis apabila hasil uji PCT nya positif adalah 90,1%. Nilai duga negatif artinya probabilitas seseorang tidak menderita sepsis apabila hasil uji PCT nya negatif adalah 88,9% (Tabel 3).

Uji diagnostik dengan *cut-off* procalcitonin 2,0 ng/ml juga dilakukan pada penelitian ini. Didapatkan sensitivitas 91,5%, spesifisitas 71,83%, nilai duga positif 76,5% dan nilai duga negatif 89,1% (Tabel 3).

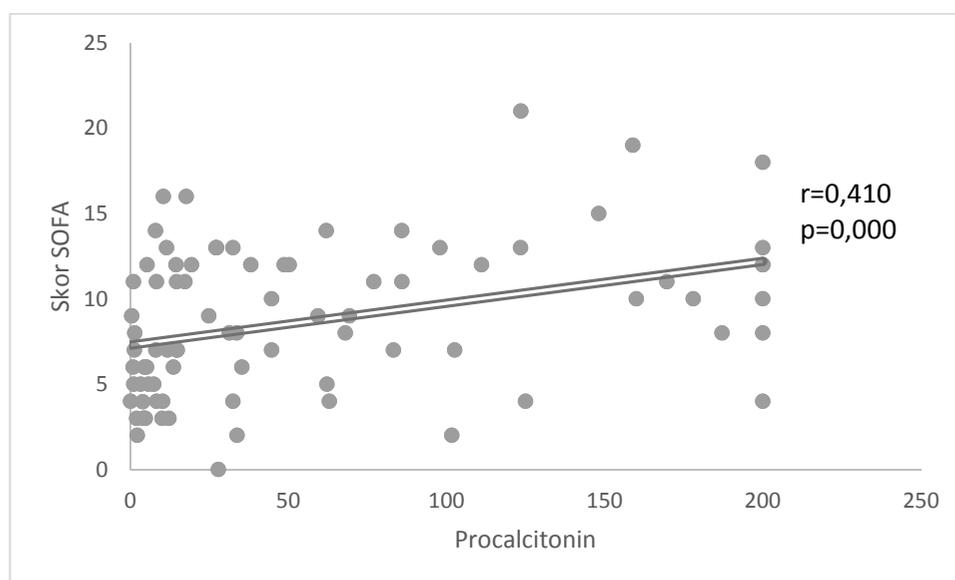
**Tabel 3.** Uji Diagnostik Procalcitonin terhadap Sepsis

Procalcitonin	Sepsis	Sepsis		Sensitivitas	Spesifisitas	NDP	NDN
		Ya	Tidak				
Cut-off PCT 3.27	Positif	73	8	89.0%	90.0%	90.1%	88.9%
	Negatif	9	72				
Cut-off PCT 2	Positif	75	23	91.5%	71.3%	76.5%	89.1%
	Negatif	7	57				

NDP; nilai duga positif, NDN; nilai duga negatif

Dari analisa menggunakan korelasi Spearman didapatkan hubungan yang signifikan skor SOFA dan PCT  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ). Koefisien korelasi ( $r$ )= $0,410$

positif artinya semakin tinggi PCT maka semakin tinggi SOFA (Gambar 1). Keeratan hubungan kedua variable dalam kategori cukup ( $0,25-0,5$ ).<sup>8</sup>



**Gambar 1.** Grafik Korelasi Skor SOFA dengan Procalcitonin

Rerata tertinggi procalcitonin pasien sepsis terdapat pada biakan gram negatif yaitu  $78,01$  ng/ml, diikuti gram positif ( $19,23$  ng/ml) dan terendah pada fungi  $2,65$  ng/ml, sedangkan pada biakan yang

tidak tumbuh rerata procalcitoninnya  $5,29$  ng/ml. Ada perbedaan bermakna procalcitonin berdasarkan tumbuh biakan kuman  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) (Tabel 4).

**Tabel 4.** Hasil Pemeriksaan Kultur pada Pasien Sepsis

Hasil kultur	Jumlah n (%)	Procalcitonin (ng/ml) Mean ± SD	P value
Tumbuh biakan	79 (96,3%)		0,000
Gram positif	24 (29,3%)	$19,23 \pm 31,27$	
Gram negatif	52 (63,3%)	$78,01 \pm 67,11$	
Fungi	3 (3,7%)	$2,65 \pm 2,38$	
Tidak tumbuh biakan	3 (3,7%)	$5,29 \pm 1,62$	

SD; standard deviasi, Anova

## DISKUSI

Dari data demografi sampel penelitian didapatkan lebih dari separuh pasien sepsis adalah laki-laki 48 (58,5%) dengan rata-rata umur pasien 54,5 tahun. Hasil ini serupa dengan karakteristik pasien sepsis pada berbagai penelitian lain diantaranya penelitian oleh Annam *et al* yang menunjukkan pasien sepsis sebagian besar berjenis kelamin laki-laki dengan perbandingan laki-laki: perempuan 1.7:1 dan umur terbanyak 40-50 tahun.<sup>9</sup> Penelitian oleh Anand *et al* juga menunjukkan karakteristik pasien yang serupa yaitu sepsis lebih banyak terjadi pada jenis kelamin laki-laki dengan umur rata-rata 54.5-57 tahun.<sup>10</sup>

Dari karakteristik pasien didapatkan nilai rata-rata Skor SOFA kelompok sepsis 8,71 lebih tinggi dibandingkan non-sepsis 4,55 dengan perbedaan bermakna  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ). Begitu pula procalcitonin kelompok sepsis memiliki rata-rata skor SOFA 55,4 ng/ml lebih tinggi dibandingkan 1,49 ng/ml dengan perbedaan bermakna  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ). Keterlibatan disfungsi organ pada pasien sepsis didominasi oleh sistem respirasi 70%. Begitu pula pada pasien non-sepsis, disfungsi organ terbanyak terdapat pada sistem respirasi (74%). Sedangkan disfungsi organ neurologi, kardiovaskular, hematologi, renal, respirasi, dan hepar pada kelompok sepsis lebih tinggi dibandingkan kelompok non-sepsis dengan perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ ) kecuali hematologi ( $p>0,05$ ).

Pada karakteristik pasien didapatkan prosentase pasien dengan komorbid pada kelompok sepsis (29,3%). Sedangkan kelompok non-sepsis prosentase pasien dengan komorbid adalah (48,8%). Dari analisa statistik didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p<0,05$ ).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dimana lebih dari 50% pasien dengan sepsis berat menunjukkan setidaknya satu penyakit penyerta. Diabetes mellitus, gagal jantung kongestif, penyakit paru kronis, immunosupresi, penyakit hati, kanker, dan gagal ginjal kronis telah dikaitkan dengan sepsis.<sup>11</sup> Pada penelitian lain, Wang *et al* mengemukakan adanya hubungan yang signifikan antara komorbid pasien dengan insiden sepsis. Penyakit paru-paru kronis dan penyakit ginjal

kronis menunjukkan hubungan yang paling kuat dengan kejadian sepsis.<sup>12</sup> Meskipun antara komorbid dan insidensi sepsis tidak menunjukkan hubungan sebab akibat, namun ada kemungkinan hubungan patofisiologis antara komorbid dan risiko sepsis.<sup>12</sup>

Perbedaan hasil pada karakteristik komorbid pasien dapat disebabkan karena banyaknya sampel kelompok sepsis yang *drop out* sehingga memungkinkan kurang lengkapnya data pasien kelompok sepsis yang masuk dalam sampel penelitian. Di lain pihak, pasien yang pada awalnya masuk kelompok non-sepsis, selama perjalanan perawatan di ICU dapat mengalami sepsis. Oleh karena penelitian ini tidak merekam perjalanan penyakit pasien setelah dilakukan pemeriksaan procalcitonin, sehingga data mengenai hubungan komorbid pasien dengan kejadian sepsis tidak lengkap.

Untuk melihat hubungan antara kadar procalcitonin dan skor SOFA dilakukan analisa menggunakan korelasi Spearman. Hasil analisa korelasi Spearman menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara skor SOFA dan kadar procalcitonin ( $r=0,410$ ;  $p<0,05$ ).

Castelli *et al* melaporkan adanya korelasi yang lemah antara procalcitonin dan skor SOFA pada populasi yang terdistribusi tidak normal.<sup>13</sup> Namun pada penelitian lain dilaporkan adanya korelasi yang positif antara procalcitonin dengan skor SOFA pada pasien yang mulai dirawat di ICU. Korelasi ini secara signifikan lebih kuat pada kelompok pasien dengan infeksi dibanding kelompok pasien non-infeksi.<sup>13</sup> Korelasi yang serupa antara skor SOFA dan nilai procalcitonin yang tinggi pada pasien sepsis yang dirawat di ICU.<sup>14</sup>

Penelitian lainnya oleh Hazrati *et al* menunjukkan procalcitonin sebagai biomarker yang ideal untuk menilai keparahan sepsis dan tingginya nilai procalcitonin dapat berkaitan dengan tingginya skor SOFA.<sup>15</sup> Perbedaan tingkat korelasi pada penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya terletak pada perbedaan distribusi data. Pada penelitian ini distribusi data yang didapatkan tidak normal. Disamping itu pemeriksaan procalcitonin hanya dilakukan satu kali pada onset sepsis yang berbeda-beda pada setiap pasien, sehingga hasil pemeriksaan

diperoleh pada kaskade procalcitonin yang berbeda. Idealnya pemeriksaan procalcitonin untuk menilai derajat keparahan sepsis dilakukan secara serial.

Konsentrasi PCT rata-rata  $0,4 \pm 3,0$  ng / ml untuk SIRS,  $0,5 \pm 2,9$  ng / ml untuk sepsis dan  $6,9 \pm 3,9$  ng / ml untuk sepsis berat. Trauma mekanik menyebabkan peningkatan kadar PCT, yang derajatnya tergantung pada tingkat keparahan cedera. Kadar PCT mencapai puncak pada hari 1-3 dan berangsur turun setelahnya. Konsentrasi tinggi sirkulasi PCT selama 3 hari pertama setelah cedera membedakan antara pasien yang berisiko untuk SIRS, sepsis dan disfungsi organ multipel dalam perjalanan awal dan akhir pasca trauma.<sup>16</sup> Pada studi lain peningkatan kadar PCT pada sepsis berat dengan kadar median  $4,4$  ng/ml dan pada pasien syok septik  $46,1$  ng/ml.<sup>17</sup>

Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, Konsentrasi rata-rata procalcitonin pasien sepsis pada penelitian ini cenderung lebih tinggi ( $55,39$  ng/ml). Hal ini disebabkan karena kriteria sepsis yang digunakan saat ini melibatkan adanya disfungsi organ. Berbeda dengan kriteria sepsis yang digunakan pada penelitian sebelumnya yang menggunakan kriteria SIRS untuk mendiagnosa sepsis. Tingkat keparahan disfungsi organ berhubungan dengan peningkatan procalcitonin pada pasien sepsis.

Tingkat keparahan respon inflamasi sistemik secara kasar berkorelasi dengan tingkat keparahan inflamasi sistemik, meskipun standar emas tidak ada. Biasanya, kadar PCT tinggi ditemukan pada pasien dengan sepsis berat dan syok septik. Kadar PCT yang tinggi dan sangat tinggi ( $> 2$  ng / mL atau  $> 10$  ng / mL, masing-masing) adalah tanda alarm yang menunjukkan risiko tinggi disfungsi organ akibat peradangan sistemik dan membutuhkan perawatan segera dari pasien.<sup>18</sup>

Dari analisa ROC didapatkan kemampuan procalcitonin sangat baik dalam diskriminasi pasien sepsis (AUC= $0,941$ ). Nilai *cut-off* procalcitonin berdasarkan analisa ROC didapatkan kadar  $3,27$  ng/ml dengan sensitivitas  $89,0\%$ , spesifisitas  $90,0\%$ , NDP  $90,1\%$ , dan NDD  $88,9\%$ . Pada penelitian ini juga dilakukan analisa uji diagnostik procalcitonin dengan *cut-off*  $2$  ng/ml dan didapatkan hasil

sensitivitas  $91,5\%$ , spesifisitas  $71,3\%$ , NDP  $76,5\%$  dan NDD  $89,1\%$ .

Pada penelitian tahun 2011 oleh Riedel *et al*  $0,1475$  ng / mL didapatkan sensitivitas dan spesifisitas untuk uji procalcitonin adalah  $75\%$  dan  $79\%$  dengan nilai *cut-off*  $0,1475$  ng / mL.<sup>19</sup>

Dalam sebuah meta-analisis yang mencakup  $3.244$  pasien dari 30 studi didapatkan sensitivitas  $0,77$  dan spesifisitas  $0,79$  untuk membedakan sepsis dari SIRS non infeksi. Rata-rata *cut-off* adalah  $1,1$  (kisaran interkuartil  $0,5-2,0$ ) ng / ml, tetapi *cut-off* ini berbeda secara signifikan di seluruh studi.<sup>5</sup>

Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya didapatkan perbedaan dalam menentukan nilai *cut-off* procalcitonin sebagai biomarker diagnostik sepsis. Hal ini disebabkan perbedaan kriteria yang digunakan dalam menentukan mendiagnosa sepsis. Keterlibatan disfungsi organ sesuai kriteria Sepsis-3 membawa konsekuensi adanya peningkatan kadar procalcitonin pada pasien-pasien sepsis dibandingkan pada kriteria sepsis yang menggunakan tanda-tanda SIRS sebagai tolak ukur mendiagnosa sepsis.

Pada penelitian ini procalcitonin dapat dikatakan sebagai biomarker diagnostik yang baik (sensitivitas dan spesifisitas  $> 80\%$ ). Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan sensitivitas dan spesifisitas procalcitonin untuk mendiagnosa sepsis  $< 80\%$ .<sup>19,20</sup> Hal ini mungkin saja disebabkan uji diagnostik procalcitonin pada penelitian sebelumnya didasarkan pada kultur sebagai baku emas pemeriksaan pada pasien sepsis.

Pemeriksaan kultur memiliki sensitivitas dan spesifisitas  $< 70\%$  dalam mendiagnosa adanya infeksi pada pasien sepsis.<sup>3</sup> Hasil pemeriksaan kultur dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain: pemberian antibiotik sebelumnya, bakteri kontaminan dan tersedianya media biakan.<sup>21</sup> Kurangnya sensitivitas kultur menyebabkan hasil kultur negatif belum menyingkirkan diagnosis sepsis. Potensi terjadinya kontaminasi sampel dapat mengganggu spesifisitas hasil kultur darah.<sup>19,22</sup>

Pada penelitian infeksi bakteri gram negatif menjadi penyebab terbanyak ( $63,3\%$ ). Terdapat 3 pasien ( $3,7\%$ ) terdiagnosa sepsis tanpa hasil positif

pada pemeriksaan kultur. Pada perbandingan kadar procalcitonin berdasarkan kuman penyebab pada pasien sepsis didapatkan perbedaan bermakna dengan  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ). Kadar rata-rata kadar procalcitonin tertinggi terdapat pada biakan gram negatif yaitu 78,01 ng/ml, diikuti gram positif (19,23 ng/ml).

Procalcitonin diproduksi sebagai respon adanya endotoksin atau lepasnya mediator pada infeksi bakteri (antara lain IL-1, TNF, dan IL-6) dan sangat berkorelasi dengan tingkat dan keparahan infeksi bakteri. Endotoksin yang dimiliki bakteri gram negatif merupakan alasan mengapa kadar procalcitoninnya lebih tinggi dari infeksi gram positif ataupun penyebab lain. Endotoksin merupakan prekursor kuat terhadap produksi procalcitonin. Mekanisme inflamasi yang disebabkan oleh endotoksin terus berlangsung meski kuman gram negatif sudah mati dengan pemberian antibiotik.<sup>23,24</sup>

Menurut Phua, adanya sepsis dengan hasil kultur negatif dapat dijelaskan berdasarkan beberapa faktor. Pertama, pasien mungkin telah menerima antibiotik sebelum timbulnya disfungsi organ, sehingga mengaburkan hasil pemeriksaan kultur. Kedua, media pemeriksaan mungkin tidak lengkap. Ketiga sepsis yang disebabkan oleh organisme yang tidak biasa dan sulit diidentifikasi dalam praktik rutin. Pasien sepsis dengan kultur negatif yang dijelaskan oleh Phua *et al* memiliki kadar procalcitonin serum yang lebih rendah dapat dikarenakan oleh infeksi virus. Penjelasan keempat adalah bahwa beberapa pasien sepsis yang dengan kultur negatif mungkin sebenarnya memiliki penyebab inflamasi sistemik non infeksi.<sup>21</sup>

Berbagai diagnosis banding dari sepsis berat telah dijelaskan sebelumnya, termasuk berbagai cedera jaringan (misalnya, pembedahan / trauma, iskemia, dan sebagainya), gangguan metabolisme (misalnya, badai tiroid), efek samping obat, penyakit inflamasi (seperti lupus eritematosus sistemik), keganasan dan perdarahan subarakhnoid.<sup>25,26</sup>

Keterbatasan penelitian ini antara lain adalah desain penelitian retrospektif. Kekurangan penelitian retrospektif antara lain; data yang diambil sering tidak lengkap, sering terjadi penyimpangan data, terdapat bias seleksi Karen populasi berasal

dari populasi berbeda dan sulit untuk memilih kelompok kontrol yang tepat.<sup>7</sup> Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar data sampel *drop out* (52,7%). Kehilangan data dari pasien *drop out* memungkinkan perbedaan hasil yang signifikan. Pengendalian onset terjadinya sepsis pada pasien ICU yang masuk dari bangsal juga tidak dilakukan, sehingga tidak semua pasien sepsis dapat diperiksa procalcitonin pada onset yang sama. *Screening* sepsis sebelum masuk ICU (di ruang gawat darurat atau bangsal) terkadang tidak dilakukan, sehingga pemeriksaan procalcitonin menjadi tertunda.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Procalcitonin memiliki nilai diagnostik yang baik sebagai biomarker pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUD Dr. Sardjito. Procalcitonin juga memiliki kemampuan diskriminasi yang sangat kuat terhadap pasien sepsis.

Selanjutnya dapat disarankan desain penelitian dilakukan dengan rancangan prospektif untuk menghindari bias, penyimpangan data dan sampel *drop out* karena yang tidak lengkap. Dalam penelitian berikutnya, pemeriksaan procalcitonin pasien yang dirawat di ICU hendaknya dilakukan pada onset awal sepsis, sehingga nilai diagnostik procalcitonin didapatkan pada kondisi awal terjadinya sepsis. Selain itu, *screening* terhadap pasien sepsis hendaknya dilakukan sebelum masuk ICU (di ruang gawat darurat atau bangsal).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Van der Poll T, Vincent JT, Angus DC. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*:2(8):315.
2. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013; 40: 358–365.
3. Mancini, Nicasio. 2015. *Sepsis: Diagnostik Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology. Springer Science+Business Media New

- York . vol. 1237, DOI 10.1007/978-1-4939-1776-1\_18,.
4. Becker, K. L., E. S. Nylen *et al.* 2004. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precusores. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89:1512-1525.
  5. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P, 2013, Procalcitonin as a diagnostik marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13: 426–435
  6. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R. 2009. Effect of procalcitonin-based guidelines vs. standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 302: 1059–1066
  7. Dahlan S, 2012, Penelitian Diagnostik, Salemba Emban Patria, ISBN : 978-602-6570-16-9
  8. Sarwono, Jonathan. 2006. Metode Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif. Yogyakarta : Grha Ilmu
  9. Annam V, Maleedhu P, Bhaskar M V, Venugopal L, 2016, Evaluation of Serum Procalcitonin Levels and Sequential Organ Failure Assessment Score in Assessing the Severity and Outcome of Sepsis, 2016, International Journal of Scientific Study | January 2016 | Vol 3 | Issue 10
  10. Anand D, Das S, Ray S. Bhargava S, Srivastava LM. 2014. Interrelationship Between Procalcitonin and Organ Failure in Sepsis. *Ind J Clin Biochem*, 29(1):93-96
  11. De La Rica A S, Gilsanz F, Maseda E., 2016, Epidemiologic trends of sepsis in western countries, *Ann Transl Med.* 2016 Sep; 4(17): 325. doi: 10.21037/atm.2016.08.59
  12. Wang H E, Shapiro N I, Griffin R, Safford M M, Judd S, George Howard G. 2012. Chronic Medical Conditions and Risk of Sepsis, *PLoS One.* 2012; 7(10): e48307. doi: 10.1371/journal.pone.0048307
  13. Castelli, G.P., Pognani, C., Meisner, M., Stuani, A., Bellomi, D. & Sgarbi, L. 2004. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*, 8:R234-R240.
  14. Setiandari K. 2018. Hubungan kadar Procalcitonin Serum dan Skor SOFA sebagai parameter Tingkat Keparahan Disfungsi Organ pada pasien Sepsis yang Dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito, FKMK Universitas Gadjah Mada.
  15. Hazrati E, Tavakoli M, Alizadeh H, Mahdavi B, Noorifard M. 2016. The Correlation between Serum Procalcitonin and Sequential Organ Failure Assessment Score in Severe Sepsis patients, *J. Curr. Res. Sci*, 1:135-139.
  16. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. 2000. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*, 28:950-957.
  17. Gaini S, Koldkjaer OG, Moller HJ, Pedersen C, Pedersen SS. 2007. A comparison of high-mobility group box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infection and bacteremia: a prospective study. *Crit Care* ; 11: 1-10
  18. Meissner, Michael. Procalcitonin (PCT) a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects [Internet]. 2002 [cited 2012 Jan 10]. Available from: <http://www.dvd-copy.com/books/medical/>
  19. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zelinman JM. 2011. Procalcitonin as a marker of the infection of bacteremia and sepsis in emergency department. *Am J Clin Pathol* ; 135 : 182-9
  20. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, Kazemzadeh H. 2012. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci.* Mar;15(2):777-82.
  21. Phua J, Ngerng WJ, See KC, Tay CK, Kiong T, Lim HF, Chew MY, Yip HS, Tan A, Khalizah HJ, Capistrano R, Lee KH, Mukhopadhyay A. 2012. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care*, 17:R202.
  22. Guntur A. 2006. SIRS dan Sepsis (Imunologi, Diagnosis dan Penatalaksanaan). Sebelas Maret University Press. Solo, pp:1-54.
  23. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS, 2012, New approaches to sepsis: molecular

- diagnostiks and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 25: 609-634.
24. Sexton PM, Christopoulos G, Christopoulos A, Nysten ES, Snider RH Jr, Becker KL. 2008. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med*; 36(5):1637-40.
25. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J, 2004, Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32:S466–S494.
26. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. 2013. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*, 381:774–775.
-