

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 20	No. 2	Hal. 73-169	Surabaya Maret 2014	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosuhardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrun, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probahoosodo, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Metode <i>Bromcresol Green</i> (BCG) dan <i>Bromcresol Purple</i> (BCP) pada Sirosis Hati yang Mendapat Infus Albumin (<i>Bromcresol Green (BCG) and Bromcresol Purple (BCP) Methods in Liver Cirrhosis Patients Receiving Albumin Infusion</i>)	
Miftahul Ilmiah, Leonita Anniwati, Soehartini	73-79
Angka FIB-4 dan <i>Highly Active Anti Retroviral Therapy</i> di antara Pasien Pengidap Infeksi HIV (<i>FIB-4 Score and Highly Active Anti Retroviral Therapy Among HIV Infected Patients</i>)	
Liliana A, Noormartany, Sugianli AK	80-84
Hubungan Antara Umur, Umur Mulai Sakit, Lama Sakit dengan LED, CRP, DAS28-led di Arthritis Reumatoid (<i>Associations Between Age, Age at Onset, Disease Duration with ESR, CRP, DAS28-esr in Rheumatoid Arthritis</i>)	
J. Soeroso, FM. Judajana	85-92
Bakteri Patogen Aerob dan Uji Kepekaannya di Ruang Bedah Pusat (<i>Testing of Aerobic Pathogenic Bacteria in Central Operating Rooms</i>)	
Agustini, Nurhayana Sennang, Benny Rusli	93-96
Rusip Sehubungan Profil Lipid dalam Keadaan Hiperkolesterolemia (<i>Rusip Related to the Lipid Profile in Hypercholesterolemia</i>)	
Indranila KS, Satrianugraha MD	97-102
Rerata Volume Trombosit, Hitung Leukosit dan Trombosit di Apendisitis Akut (<i>Mean Platelet Volume, White Blood Cell and Platelet Count in Acute Appendicitis</i>)	
Jayadi Festiawan, Nurhayana Sennang, Ibrahim Abdul Samad	103-106
Simvastatin Generik (<i>Generic Simvastatin</i>)	
DAP Rasmika Dewi, DG. Diah Dharma Santhi, DM Sukrama, AA. Raka Karsana	107-110
Genotipe dan Subtipe Virus Hepatitis B Penderita yang Terinfeksi Kronik Aktif (<i>Genotypes and Subtypes of Hepatitis B Virus in Chronic Active Hepatitis B Infection</i>)	
Gondo Mastutik, Juniastuti, Ali Rohman, Mochamad Amin, Poernomo Boedi Setiawan	111-115
Peramalan Sepsis Akibat Procalcitonin Terkait Keluaran Hasil Klinis (<i>The Prediction of Sepsis Due to Procalcitonin Related to Clinical Outcome</i>)	
Umi S. Intansari, Nunung Dartini, Kismardhani	116-121
Kadar TGF- β 1 Plasma dan Limfosit-T CD4 ⁺ di Penderita yang Terinfeksi HIV Stadium I (<i>Plasma Levels of TGF-β1 and CD4⁺ T-lymphocytes Stage I HIV-Infected Patients</i>)	
Alberthina, Endang R, Erwin AT	122-127
Sari Etanol, Etil Asetat Alang-alang (<i>Imperata Cylindrica</i>) terhadap Superoxide Dismutase (SOD) (<i>Ethanol Extract and Ethyl Acetate of Alang-alang (Imperata Cylindrica) on Superoxide Dismutase (SOD)</i>)	
St Khaerunnisa, Sutji Kuswarini, Suhartati, Lina Lukitasari, Ira Humairah, Reza Arta BN, Gwenny IP	128-132

Sekuens Terawetkan Terkait HIV-1 (<i>Conserved Sequences and HIV-1</i>) Efrida, Andani Eka Putra	133-140
Pengaruh Merokok Sigaret pada Pemeriksaan Resisten Aspirin (<i>Effects of Cigarette Smoking on Laboratory Aspirin Resistance</i>) D.I.S Siregar, Z. Lubis, H. Hariman	141-146
Kadar Kalium di Packed Red Cells Simpanan (<i>Potassium Levels in Stored Packed Red Cells</i>) Angeline Sutjianto, Asvin Nurulita, Fitriani Mangarengi	147-149
Keabsahan Engrailed-2 di Kanker Prostat (<i>Validity of Engrailed-2 in Prostate Cancer</i>) Elsa Yulius, Ida Parwati, Anna Tjandrawati, Dewi Kartika T	150-153
TELAAH PUSTAKA	
Petanda Biologik Terkini Lupus Nefritis (<i>Update Biomarkers of Lupus Nephritis</i>) Hani Susianti, Kusworini Handono	154-159
LAPORAN KASUS	
Pemeriksaan CKMB dan Hs-troponin T pada Pasien Infark Jantung dengan Peningkatan Segmen Non-ST (<i>Examination of CKMB and High Sensitive Troponin T in Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients</i>) AK. Salim, M. Suryaatmadja, Hanafi DA	160-167
INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....	168-169

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 20 No. 2 Maret 2014

Puspa Wardhani, Kusworini Handono, Riadi Wirawan, Maimun Zulhaidah Arthamin,
Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, Prihatini, Purwanto AP, AAG. Sudewa

PERAMALAN SEPSIS AKIBAT PROCALCITONIN TERKAIT KELUARAN HASIL KLINIS

(The Prediction of Sepsis Due to Procalcitonin Related to Clinical Outcome)

Umi S. Intansari, Nunung Dartini, Kismardhani

ABSTRACT

Sepsis is a systemic inflammatory response due to a severe infection. The systemic immune response rises after the local immune response does not successfully eliminate the antigen. Procalcitonin (PCT) has been known as the marker for bacterial infection. The aim of this study was to know whether PCT could be used as a predictor of clinical outcome in sepsis incidence. A prospective cohort design was used in this study. The subjects were patients entering the Internal ward who met the inclusion and exclusion criteria and examined for the basic data collection. For the assessment of SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score, blood specimens were taken for PCT examination, on the first day since the diagnosis of sepsis and on the third day. The patients were observed until the tenth day to determine the assessment of their survival analysis. This study involved 50 subjects who fulfilled the inclusion and exclusion criteria. The mean levels of PCT on day I and III were 5.19 ± 5.83 ng/mL and 6.37 ± 9.85 ng/mL, respectively. The mean levels of PCT on day I and III in the group with increased SOFA score was 5.01 ± 1.17 ng/mL and 3.86 ± 1.46 ng/mL, respectively. The mean levels of PCT on day I and III in the group without increased SOFA was 5.32 ± 1.21 ng/mL and 4.88 ± 2.21 ng/mL, respectively. The relative risk of increased PCT against the poor output expressed by the increased SOFA score was 5.75. In the survival analysis, it was shown that 52% of patients survived at day 10. In the group of non survival patients; the number of patients with increased PCT was more than that without increased PCT. Based on this study, it can be concluded that procalcitonin could be used as a predictor for the clinical outcome in sepsis patients.

Key words: Sepsis, procalcitonin, predictor for clinical outcome

ABSTRAK

Sepsis merupakan respons inflamasi yang bersifat sistemik akibat infeksi berat. Procalcitonin (PCT) telah dikenal sebagai petanda infeksi bakteri. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah peningkatan PCT dapat digunakan sebagai peramal keluaran hasil klinis sepsis. Penelitian ini menggunakan rancangan prospektif kohort. Data dasar diperoleh dari penderita Bangsal Penyakit Dalam yang memenuhi patokan kesertaan dan bukan dan spesimen diambil untuk penilaian angka SOFA dengan pemeriksaan PCT pada hari pertama dan ketiga, sejak terdiagnosis sepsis. Penderita sampai hari kesepuluh diamati untuk mengetahui hasil nilai analisis ketahanan lama hidup. Penelitian ini melibatkan 50 subjek penelitian, yang memenuhi patokan kesertaan dan yang tidak ikut. Rerata kadar PCT pada hari pertama (I) dan ketiga (III) berturut-turut adalah $5,19 \pm 5,83$ ng/mL dan $6,37 \pm 9,85$ ng/mL. Rerata kadar PCT hari pertama (I) dan hari ketiga (III) di kelompok nilai SOFA yang meningkat adalah $5,01 \pm 1,17$ ng/mL dan $3,86 \pm 1,46$ ng/mL berturut-turut. Rerata kadar PCT hari pertama (I) dan hari ketiga (III) di kelompok nilai SOFA yang tidak meningkat adalah $5,32 \pm 1,21$ ng/mL dan $4,88 \pm 2,21$ ng/mL berturut-turut. Kebahayaan relatif peningkatan PCT terhadap keluaran buruk yang dinyatakan dengan peningkatan nilai SOFA sebesar 5,75. Analisis kesintasan menunjukkan sebanyak 52% penderita bertahan lama hidup pada hari ke-10. Di kelompok non bertahan hidup lama, jumlah yang mengalami peningkatan PCT lebih banyak daripada yang tidak. Didasari telitian ini dapat disimpulkan, bahwa PCT mampu menjadi peramal keluaran hasil klinis penderita sepsis.

Kata kunci: Sepsis, prokalsitonin, peramal keluaran klinis

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan respons inflamasi yang bersifat sistemik akibat infeksi berat. Penyebab sepsis terbesar adalah bakteri Gram negatif dengan persentase antara 60–70% kasus, yang menghasilkan berbagai hasil yang dapat merangsang sel imun. *Stafilokokus*, *pneumokokus*, *streptokokus* dan bakteri Gram positif lainnya jarang menyebabkan sepsis dengan angka kejadian antara 20–40% dari keseluruhan kasus. Di samping itu jamur oportunistik, virus (*dengue* dan herpes) atau protozoa (*malaria falciparum*)

dilaporkan dapat menyebabkan sepsis, walaupun jarang. Meskipun terdapat penggunaan cara mengobati yang baru, peningkatan teknologi dan pengalaman yang bertambah, angka kematian pada sepsis masih tinggi.^{1,2}

Sepsis merupakan penyebab kematian terpenting bagi penderita yang dirawat di Ruang Intensif. Laporan *Central Disease Control* (CDC) di Amerika, kejadian septikemia meningkat dari 73,6 per 100.000 penderita pada tahun 1979 menjadi 175,9 per 100.000 pengidap pada tahun 1987. Di Eropa didapatkan antara 2–11% penderita yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU)

menderita sepsis parah. Angka kematian dari renjatan sepsis berkisar 40%. Angka kematian akibat sepsis di Amerika didapatkan lebih rendah, yaitu 9,3% pada tahun 1995. Jumlah keseluruhan biaya yang diperlukan per kasus berkisar 22,10 dolar. Angka kematian yang tinggi membuat sepsis semakin diperdebatkan dalam hal perjalanan penyakit dan pengobatan yang terus berkembang tekniknya.³ Laporan tentang sepsis di RSUP Dr. Sardjito menunjukkan peningkatan jumlah pengidap penyakit maupun angka kematiannya. Pada tahun 2000 didapatkan jumlah pengidap penyakit 166 penderita dengan angka kematian 113 orang, sedangkan pada tahun 2010 didapatkan jumlah sebanyak 446 penderita dengan angka kematian 182 orang.⁴

Diagnosis sepsis di penderita kritis masih sering sulit ditetapkan; juga hal terkait: perubahan suhu badan, detak jantung, jumlah leukosit dan pernapasan menunjukkan kekhasan yang rendah dan sampel bakteriologis positif sering terlambat atau tidak ada. Keberadaan petanda yang dapat membedakan respons inflamasi akibat sepsis dari inflamasi non-infeksi akan menjadi sangat membantu.⁵ Ketersediaan uji laboratorik yang teliti dan identifikasi yang cepat di penderita pengidap sepsis dengan mengisolasi mikroorganisme dari spesimen cairan tubuh dapat menjadi nilai yang penting.¹

Procalcitonin merupakan petanda yang penting untuk infeksi asal bakteri dan dapat menilai beratnya sepsis. *Procalcitonin* merupakan protein yang didapat pada tahap akut dan peningkatan kepekatannya mencerminkan aktivitas reaksi sistemik dalam keadaan infeksi hingga sepsis.⁶ Kadar *PCT* meningkat lebih dahulu dibandingkan dengan *CRP* (*C-Reactive Protein*) dan lebih bernasab kuat dengan keparahan penyakit.⁷ Peningkatan kadar serum *PCT* telah ditunjuk menjadi petanda diagnostik dan terkait ramalan perjalanan penyakit yang lebih dipercaya dibandingkan dengan pemandu yang terkait inflamasi lain seperti *CRP*, *IL-6* (interleukin-6), *IL-8*, laktat, termasuk jumlah leukosit di penderita yang terinfeksi bakteri berat.⁸

Penelitian ramalan perjalanan penyakit sepsis dengan melibatkan 94 orang penderita bedah ortopedi yang diamati secara prospektif, menyimpulkan bahwa *PCT* merupakan petanda terkait ramalan perjalanan penyakit yang lebih baik daripada *IL-6*.⁹ Penelitian lain untuk mengetahui ramalan perjalanan penyakit pasien yang masuk *ICU* oleh karena trauma juga telah dilakukan di Italia, melibatkan 94 orang, menggunakan *PCT* dan *CRP* sebagai petanda terkait ramalan perjalanan penyakit. Dalam penelitian tersebut disimpulkan bahwa kadar *PCT* yang tinggi menunjukkan peningkatan bahaya komplikasi sepsis.⁵

Pada penelitian *PCT* untuk menilai ramalan perjalanan penyakit yang melibatkan anak dengan infeksi meningokokus, dapat disimpulkan bahwa *PCT* lebih baik daripada laktat dan *CRP*.¹⁰ Penelitian lain tentang *PCT* dan mediator inflamasi *Tumor Necrosis Factor alpha* (*TNF alfa*) dan interleukin-10 (*IL-10*), melibatkan 75 orang anak dengan renjatan sepsis yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (*PICU*) di Inggris, menemukan bahwa *PCT* dan mediator tersebut berhubungan dengan kegagalan organ dan angka kematian. Penurunan *PCT* dalam 24 jam sesudah pengobatan menunjukkan nilai yang terkait ramalan perjalanan penyakit bermakna.¹¹

Pemeriksaan *PCT* baik untuk tujuan diagnosis maupun ramalan perjalanan penyakit belum banyak dilakukan di Indonesia, khususnya di Yogyakarta meskipun kasus pengidapan sepsis cukup banyak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah peningkatan kadar *PCT* dapat dijadikan peramal hasil keluaran klinis bagi penderita pengidap sepsis di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODE

Penelitian yang dilakukan ini merupakan kajian kohort prospektif dengan menghitung bahaya relatif/risiko relatif (*RR*) peningkatan kadar *PCT* terhadap keluaran hasil klinis yang memburuk dibandingkan dengan yang membaik penderita pengidap sepsis. Lebih lanjut dianalisis ketahanan lama hidup dengan pemeriksaan *inception cohort* dilakukan di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta pada saat penderita didiagnosis sepsis, mulai bulan Januari 2011 sampai dengan Maret 2011. Mereka dipilih secara berurutan dan memenuhi patokan kesertaan dan yang tidak disertakan.

Pengambilan darah dan penilaian angka *SOFA* dilakukan dalam waktu 24 jam setelah permulaan kejadian dan pada hari ke 3 setelahnya. Sampel dibagi menjadi dua (2) kelompok yaitu yang terpajan (*PCT* meningkat) dan yang tidak (*PCT* tidak meningkat/menurun), kemudian dibuktikan keadaannya, memburuk atau membaik berdasarkan penilaian angka *SOFA*.

Patokan kesertaan pada penelitian ini adalah penderita yang dirawat di Bangsal Penyakit Dalam dan terdiagnosis sepsis pada hari pertama oleh dokter Penyakit Dalam, sesuai dengan acuan *The American College of Chest Physicians (ACCP)* dan *The Society for Critical Care Medicine (SCCM) consensus conference on standardized definitions of sepsis* serta pengukuran dengan angka *SOFA*. Diagnosis sepsis ditetapkan apabila dijumpai dua atau lebih keadaan berikut, yang dibuktikan atau diduga penyebabnya kuman, yaitu

bergejala: 1. tubuh bersuhu $>38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$, 2. denyut jantung > 90 x/menit, 3. gerak pernapasan >20 x/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, 4. hitungan leukosit $>12.000/\mu\text{L}$, $<4.000/\mu\text{L}$, atau $>10\%$ sel imatur (*band*).

Patokan tidak kesertaan adalah penderita pengidap sepsis dengan trauma berat, luka bakar parah, pasca bedah utama, pengobatan dengan obat-obatan yang memacu pelepasan sitokin, *small cell lung cancer*, *thyroid carcinoma*, infeksi *plasmidium falciparum* dan akibat jamur. Semua patokan tidak kesertaan akan meningkatkan kadar *PCT*.

Pengukuran *PCT* dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik FK UGM. Pemeriksaan *PCT* dalam serum menggunakan metode *immunoluminometric assay (ILMA)*. Serum diambil untuk menganalisis kadar *PCT* dengan pemusingan sampel darah dengan putaran 3000 rpm selama 20 menit. Di cara tersebut, antigen *PCT* dideteksi dengan dua antibodi monoklon dengan kekhasan yang tinggi. Antibodi untuk *tracer (anti-calcitonin antibody)* ditandai dengan isoluminol. Sebanyak $75 \mu\text{L}$ sampel dan $100 \mu\text{L}$ *tracer-antibody* dimasukkan ke dalam tabung uji kemudian diinkubasi selama 10 menit. *Antibody-coated magnetic particles* sebanyak $20 \mu\text{L}$ ditambahkan, kemudian diinkubasi untuk kedua kali selama 10 menit. Langkah berikut adalah pencucian untuk membuang *tracer* yang berlebihan. Kepekatan *PCT* dalam serum diukur dengan alat otomatis menggunakan *B.R.A.H.M.S procalcitonin kit (B.R.A.H.M.S Diagnostic, Berlin, Jerman)*. Batas deteksi fungsional untuk menentukan kadar *PCT* adalah $0,06$ dan 5.000 ng/mL ($0,06$ – 50 ng/mL secara langsung dan sampai 5.000 ng/mL setelah pengenceran sampel).

Kadar *PCT* meningkat apabila terdapat kenaikan yang diukur pada hari ketiga dibandingkan dengan hari pertama. *Procalcitonin* tidak meningkat/menurun apabila tidak terdapat perbedaan kadar *PCT* yang diukur pada hari pertama dan ketiga tersebut.

Keluaran hasil klinis adalah penilaian keadaan penderita pada hari ketiga (III) setelah didiagnosis sepsis yang ditetapkan dengan angka SOFA. Keluaran hasil klinis memburuk apabila terdapat kenaikan angka SOFA. pada penilaian hari ke tiga dibandingkan dengan penilaian hari pertama. Dikatakan membaik apabila terdapat penurunan angka SOFA dengan perbedaan nilai pada hari ke tiga dan yang pertama. Keluaran hasil tersebut diukur menurut penggolongan angka SOFA meliputi penghitungan nilai dari enam (6) variabel yaitu: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, *creatinine* ($\mu\text{mol/l}$), *bilirubin* ($\mu\text{mol/l}$), *mean arterial pressure* (mm Hg), *platelet count*, *Glasgow Coma Scale score*. Nilai jumlah keseluruhan angka SOFA didapatkan dengan menjumlahkan setiap komponen tersebut dengan rentang nilai antara 0–24. Semua subjek

penelitian mendapat perawatan mengikuti prosedur penatalaksanaan kasus yang ada di bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Analisis statistik dilakukan dengan menghitung besar bahaya relatif (*RR, relative risk*) dan perbedaan rerata kadar *PCT* di dua (2) kelompok. Analisis kesintasan/ketahanan lama hidup dilakukan dengan mengamati penderita selama 10 hari dengan mengacu telitian sebelumnya.¹²

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji kalibrasi, kecermatan dan ketepatan dilakukan lewat penelitian ini, didahului dengan menguji penampilan analitik, yang meliputi uji: kalibrasi, kecermatan dan ketepatan. Uji kalibrasi alat *Luminometer Lumat LB 9507* dilakukan dengan bahan S2 dan S4 dengan lot 102264.100. Kalibrator S2 memiliki nilai $0,57$ ng/mL dan pada pengukuran didapatkan hasil $0,59$ ng/mL. Kalibrator S4 memiliki nilai $20,8$ ng/mL dan pada pengukuran didapatkan hasil sama yaitu $20,8$ ng/mL. Didasari data di atas, kalibrasi menunjukkan hasil yang baik.

Uji kecermatan pada hari yang sama (*within day*) penelitian ini menggunakan pemeriksaan satu sampel serum sebanyak 10 kali, sedangkan uji kecermatan dilakukan pada setiap hari (*day to day*) dilakukan di sampel yang sama pada hari yang berbeda selama 10 hari. Angka koefisien ragam/variiasi (*KV*) uji kecermatan pada hari yang sama dalam penelitian ini sebesar $3,75\%$ dan dilakukan pada setiap hari sebesar $4,9\%$. Nilai *KV* ini baik karena masih di bawah batas *KV* maksimum yaitu 6 – 10% untuk *PCT*.¹³ Ketepatan pemeriksaan *PCT* dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang baik. Rerata hasil ukuran bahan pembanding adalah $1,72$ ng/mL. Hasil tersebut dapat diterima karena masih dalam batas yang diperbolehkan yaitu $1,7 \pm 0,4$.¹⁴

Penelitian ini melibatkan 50 subjek penelitian dengan *inception cohort* dilakukan di Bangsal Penyakit Dalam pada waktu penderita didiagnosis mengidap sepsis; pengambilan darah dan penilaian angka SOFA dilakukan dalam waktu 24 jam setelah permulaan kejadian.

Berdasarkan jenis kelamin, jumlah penderita laki-laki hampir sama dengan perempuan yaitu berturut-turut 27 (54%) dan 23 (46%). Berdasarkan umur, subjek penelitian adalah penderita dewasa dengan rerata umur $53,36$ tahun. Subjek penelitian paling muda berumur 17 tahun, sedangkan penderita paling tua berumur 86 tahun (lihat Tabel 1).

Diagnosis paling banyak adalah ulkus di penderita Diabetes Melitus yaitu sebanyak 17 orang (34%). Pemeriksaan kultur dilakukan di penderita dengan

Tabel 1. Ciri dasar subjek penelitian

Variabel	Jumlah	Rerata±SD	Perbandingan (%)
Umur (tahun)		53,36±15,66	
- Minimal	17		
- Maksimal	86		
Jenis kelamin			
- Laki-laki	27		54,0
- Perempuan	23		46,0
Diagnosis			
- Ulkus DM	17		34,0
- Community acquired pneumonia	8		16,0
- Pneumonia	6		12,0
- Hospital acquired pneumonia	3		6,0
- PPOK eksaserbasi akut	3		6,0
- Gastro enteritis akut	3		6,0
- Lain-lain	10		20,0
Kultur darah			
- Negatif	35		83,3
- Positif	7		16,7
Kultur nanah (pus)			
- Negatif	2		11,8
- Positif	15		88,2
Kultur dahak (sputum)			
- Negatif	3		30
- Positif	7		70
Kultur air kemih			
- Negatif	4		57,1
- Positif	3		42,9
Kultur feses			
- Negatif	1		100
- Positif	0		
Kultur cairan pleura			
- Negatif	1		100
- Positif	0		

bahan pemeriksaan berupa darah, nanah, dahak, air kemih, feses atau cairan pleura. Sebagian besar pemeriksaan kultur menunjukkan hasil negatif atau kuman tidak tumbuh.

Rerata kadar *PCT* pada saat terdiagnosis sepsis dan pada hari ketiga (III) kejadian tersebut berturut-turut adalah 5,19±5,83 ng/mL dan 6,37±9,85 ng/mL. Berdasarkan rentang kadar *PCT*, maka keadaan tersebut menunjukkan peningkatan yang tinggi yaitu lebih dari 0,5 ng/mL.¹⁴ Analisis lebih lanjut adalah pembagian hasil pemeriksaan berdasarkan tolok ukur yang mengalami peningkatan dan tidak meningkat. Rerata kadar *PCT* pada hari pertama (I) dan ketiga (III) di kelompok memburuk yaitu dengan nilai SOFA yang meningkat adalah berturut-turut 5,34±1,74 ng/mL dan 8,85±2,22 ng/mL. Peningkatan kadar *PCT* yang searah dengan peningkatan nilai SOFA ini sesuai dengan hasil telitian sebelumnya tentang bahaya relatif angka kematian penderita di *ICU*. Pada penelitian tersebut didapatkan bahaya relatif sebesar 1,8 pada peningkatan kadar *PCT*, sesudah hari ke-1. Pada peningkatan kadar *PCT* sesudah hari ke-2 dan hari ke-3, bahaya relatif angka kematian juga meningkat dari 2,2 menjadi 2,8. Berdasarkan telitian tersebut dapat disimpulkan, bahwa bahaya relatif angka kematian menanjak pada setiap hari peningkatan kadar *PCT*.¹⁵

Nilai SOFA pada saat terdiagnosis sepsis berkisar dari satu (1) sampai dengan 11. Rerata nilai SOFA pada hari pertama (I) dan ketiga (III) di kelompok kadar *PCT* yang tidak meningkat adalah 5,32±1,21 ng/mL dan 4,88±2,21 ng/mL. Terdapat peningkatan rerata nilai SOFA yang bermakna pada hari ketiga (III) di kelompok kadar *PCT* yang meningkat yaitu 6,04±1,51 dan 12,24±3,52 (p=0,001). Hasil lebih rinci disajikan di tabel 2. Peningkatan nilai SOFA ini sesuai dengan telitian sebelumnya di Austria terhadap 69 penderita pengidap sepsis yang dilaporkan rerata nilai SOFA 3,1 di kelompok bertahan lama hidup dan 16,7 di yang tidak. Perbedaan rerata tersebut bermakna dengan p<0,01.¹⁶ Rerata kadar *PCT* berturut-turut pada hari

Tabel 2. Rerata kadar *PCT* dan nilai SOFA di subjek penelitian

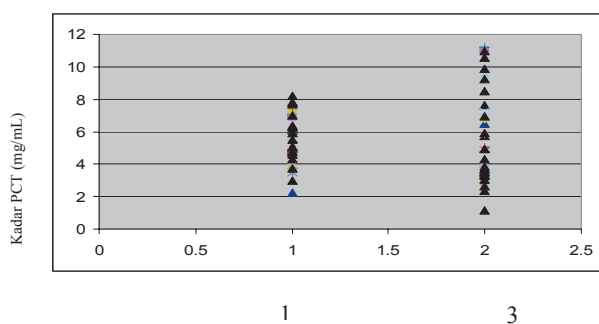
	Hari pertama (I)	Hari ketiga (III)	p
Kadar <i>PCT</i> (ng/mL)			
- SOFA meningkat	5,34±1,74	8,85±2,22	0,001
- SOFA tidak meningkat	5,01±1,17	3,86±1,46	0,003
Nilai SOFA			
- <i>PCT</i> meningkat	6,04±1,51	12,24±3,52	0,001
- <i>PCT</i> tidak meningkat/menurun	5,32±1,21	4,88±2,21	0,026

pertama (I) dan ketiga (III) di kelompok nilai SOFA yang membaik adalah $5,01 \pm 1,17$ ng/mL dan $3,86 \pm 1,46$ ng/mL.

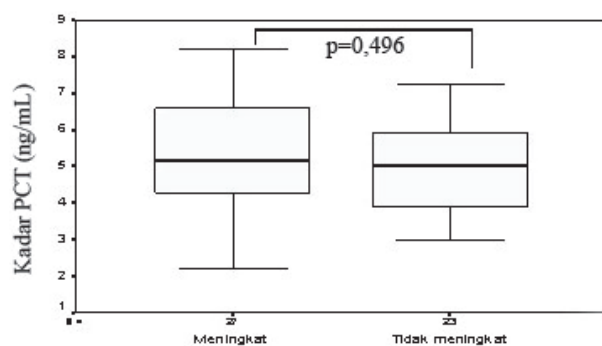
Kadar *PCT* paling rendah saat terdiagnosis sepsis adalah 2,23 ng/mL, sedangkan kadar paling tinggi adalah 8,21 ng/mL.

Kadar *PCT* tertinggi (11,39 ng/mL) pada hari ketiga (III) lebih tinggi daripada saat terdiagnosis sepsis (8,21 ng/mL), sedangkan kadar *PCT* terendah (1,12 ng/mL) pada hari ketiga (III) lebih rendah daripada saat terdiagnosis yang sama (2,23 ng/mL) (lihat Gambar 1).

Sebaran kadar *PCT* pada hari I terdiagnosis sepsis di kelompok penderita dengan peningkatan nilai SOFA relatif sama dibandingkan dengan kelompok yang bernilai SOFA tidak mengalami peningkatan (lihat Gambar 2).



Gambar 1. Sebaran kadar *PCT* pada hari pertama (I) dan ketiga (III) terdiagnosis sepsis



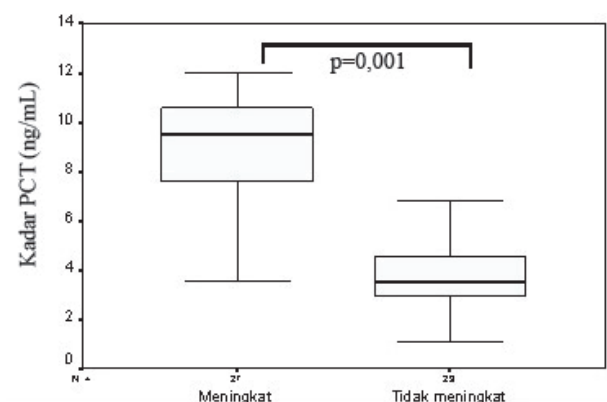
Gambar 2. Sebaran *PCT* hari pertama (I) berdasarkan golongan nilai SOFA

Sebaran ini berubah pada hari ketiga (III), yaitu kadar *PCT* di kelompok penderita dengan peningkatan nilai SOFA lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami peningkatan (lihat Gambar 3).

Kadar *PCT* tidak terdapat perbedaan di kedua kelompok keluaran hasil klinis pada hari pertama (I) diagnosis sepsis, tetapi pada hari ketiga (III) diagnosis tersebut kadar *PCT* lebih tinggi secara bermakna di kelompok dengan keluaran klinis buruk (SOFA meningkat) dibandingkan dengan yang baik. (lihat Gambar 2 dan 3). Di kelompok keluaran hasil klinis buruk, terdapat peningkatan kadar *PCT* yang bermakna ($p=0,001$), sebaliknya di kelompok yang baik terdapat penurunan kadar *PCT* yang bermakna ($p=0,003$).

Perbandingan penderita dengan keluaran hasil buruk, yang dinyatakan dengan peningkatan nilai SOFA, menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok yang peningkatan kadar *PCT* dan yang tanpa peningkatan kadar *PCT* ($p=0,001$) dengan 95% confidence interval 2,58–37,17. Analisis bahaya/risiko relatif (RR) menunjukkan hasil 5,75 sebagaimana disajikan di tabel 3. Didasari hasil ini dapat ditafsirkan, bahwa penderita yang mengalami peningkatan kadar *PCT* memiliki bahaya 5,75 kali lipat dibandingkan dengan yang tidak untuk berkemungkinan mengalami keluaran hasil buruk yang dinyatakan dengan peningkatan nilai SOFA.

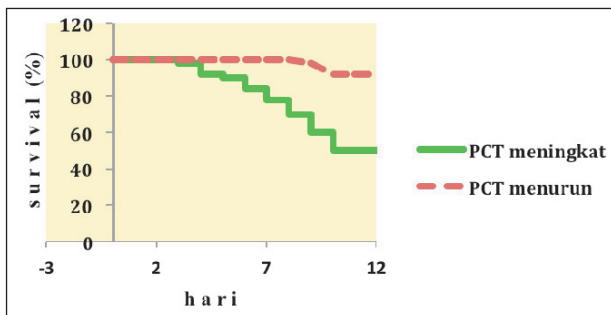
Didasari hasil ini dapat ditafsirkan, bahwa *PCT* mampu berperan sebagai petanda ramalan perjalanan penyakit dalam keadaan klinis yang buruk.



Gambar 3. Sebaran *PCT* pada hari ketiga (III) berdasarkan golongan nilai SOFA

Tabel 3. Bahaya relatif peningkatan *PCT* terhadap kenaikan nilai SOFA

	SOFA meningkat (n)	SOFA tidak meningkat (n)	RR	p	95%CI
<i>PCT</i> meningkat	23	2	5,75	0,001	2,58–37,17
<i>PCT</i> tidak meningkat	4	21			



Gambar 4. Kurva Kaplan-Meier subjek penelitian pada pengamatan 10 hari

Analisis ketahanan lama hidup subjek penelitian diamati selama 10 hari. Pada akhir pengamatan, didapatkan sekitar setengah dari subjek penelitian tidak bertahan hidup lama. Jumlah kematian per hari menunjukkan peningkatan mulai hari ke-4 hingga akhir pengamatan.

Hasil amatan secara lengkap menunjukkan, bahwa pada hari ke-1 sampai ke-3 subjek penelitian bertahan hidup lama 100%, yang ke-4 sebanyak 98%, yang ke-5 sejumlah 92%, yang ke-6 90%, yang ke-7 84%, yang ke-8 78%, yang ke-9 68% dan yang ke-10 52% sebagaimana disajikan di Gambar 4. Secara keseluruhan didapatkan jumlah penderita meninggal lebih banyak yang berpeningkatan *PCT* dibandingkan dengan yang tanpa.

Penelitian kesintasan penderita sepsis telah dilakukan secara prospektif di *University Hospital of Erlangen-Nuernberg, Germany*. Dalam telitian tersebut, pengamatan dilakukan selama 28 hari dengan pengukuran *PCT* selama 14 hari pertama, dan didapatkan hasil *PCT* penderita menurun menjadi kurang dari 50% saat *baseline* memiliki kemungkinan bertahan lama hidup 5,36 kali lebih tinggi dibandingkan yang *PCT* menurun menjadi sama atau lebih dari 50% saat berada di *baseline*. Di kelompok penderita yang bertahan lama hidup, kadar *PCT* terus menunjukkan penurunan dari hari ke-1 hingga hari ke-14.¹⁷ Hasil tersebut dipastikan pada penelitian ini, bahwa *PCT* memiliki kemampuan meramalkan keluaran hasil klinis akibat sepsis.

Hal yang menjadi keterbatasan penelitian ini adalah: penyakit yang mendasari (*Underlying disease*) tidak sama, perlakuan terhadap penderita tidak dapat diseragamkan, dan pemeriksaan kultur tidak dilakukan di semua pasien.

SIMPULAN

Kadar *procalcitonin* meningkat secara bermakna di penderita pengidap sepsis dengan keluaran hasil klinis memburuk. Hal tersebut dinilai berdasarkan angka

SOFA. Peningkatan *procalcitonin* mampu menjadi peramal keluaran hasil klinis penderita pengidap sepsis dengan RR 5,75. Jumlah penderita yang meninggal sampai hari ke-10 setelah diagnosis sepsis lebih banyak di kelompok yang mengalami peningkatan *procalcitonin* dibandingkan dengan kelompok yang tidak.

DAFTAR PUSTAKA

- Balci IC, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care*, 2003; 7(1): 85–90.
- Guntur H. Imunopatobiologik sepsis dan penatalaksanaannya Dalam Kumpulan naskah lengkap simposium nasional sepsis dan antimikrobal terkini, Surakarta 20-21 Januari, 2007; 32–45.
- Aryana IGPS, Biran SI. Konsep baru kortikosteroid pada penanganan sepsis. *Dexa Medica*, 2006; 4: 177-81.
- Iryati M. Indeks Penyakit Instalasi Rawat Inap. RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, 2010; 27–49.
- Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol*, 2006; 72 (1-2): 69–80.
- Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med*, 2002; 28 (11): 1606–12.
- Maclaren G, Spelman D. Fever in the intensive care unit. *UpToDate*, 2007; 15: 1, www.uptodate.com.
- Kushimoto S, Shibata Y, Koido Y, Kawai M, Yokota H, Yamamoto Y. The clinical usefulness of procalcitonin measurement for assessing the severity of bacterial infection in critically ill patients requiring corticosteroid therapy. *J Nippon Med Sch*, 2007; 74 (3): 236–40.
- Haasper C, Kalmbach M, Dikos G D, Meller R, Muller C, Krettek C, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis. *Technol Health Care* 18 (2): 89–100.
- Carrol ED, Newland P, Thomson AP, Hart CA. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med*, 2005; 33 (1): 224–5.
- Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med*, 2000; 28 (7): 2591-4
- Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse, JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 2004; 32 (5): 1166–9
- Cairns C. Procalcitonin. Department of Anaesthetics, University of Kwazulu, 2010; 3–24
- Pugin J, Meisner M, Leon A, Gendrel D, Lopez AF. Guide for the Clinical Use of PCT in Diagnosis and Monitoring of Sepsis. 6th Ed., B.R.A.H.M.S., 2007; 7–8
- Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*, 2006; 34 (10): 2596–602
- Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care*, 2002; 30 (3): 269–74
- Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*, 2010; 26 (1): 54–64