

FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN HASIL TES PROKALSITONIN PADA SEPSIS

Studi kasus di RSUP dr. Kariadi Semarang

Frisca, Putu

ABSTRACT

Factor associated procalcitonin test results in sepsis

Case studi in RSUP dr. Kariadi Semarang

Background: Sepsis if not promptly diagnosed and treated will lead to failure of organ function that eventually causes death. Procalcitonin is the earliest biomarker of sepsis was detected in the blood. The diagnosis of sepsis is closely related the blood culture as gold standart. This study aims to determine the factors that affect procalcitonin test in sepsis with positive culture.

Material and methods: observational analytic study with cross sectional design. Samples were taken with consecutive sampling from patient suspected sepsis' medical records in dr. Kariadi hospital May – December 2011. Inclusion criteria are data were procalcitonin test. Exclusion criteria are data were not blood culture. *Cut-off* criteria based procalcitonin used in dr. Kariadi hospital and proHOSP criteria. Data analysis used Chi-Square test.

Resuts: The results of blood cultures do not have a significant association with outcome in sepsis procalcitonin test according to the criteria used in dr. Kariadi hospital and proHOSP criteria. Clinical stage of sepsis and sepsis underlying diseases by type of infection had a significant association with outcome in sepsis procalcitonin test according to the criteria used in dr. Kariadi hospital and proHOSP criteria.

Conclusion: According to the criteria used in dr. Kariadi hospital, the underlying disease sepsis have the greatest relationship with procalcitonin test results. Need for research with a sample of more, prospective methods, and more specific criteria.

Key words: factors affecting, procalcitonin, culture, sepsis.

ABSTRAK

Latar belakang : Sepsis jika tidak segera didiagnosis dan ditangani akan menyebabkan kegagalan fungsi organ yang akhirnya menyebabkan kematian. Prokalsitonin adalah biomarker sepsis yang paling awal terdeteksi dalam darah. Penegakkan diagnosis sepsis erat kaitannya dengan kultur darah sebagai baku emas. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan faktor yang mempengaruhi tes prokalsitonin pada sepsis dengan kultur positif.

Bahan dan metoda : Penelitian observasional analitik dengan kohort retrospektif. Sampel diambil dengan *consecutive sampling* dari rekam medis pasien suspek sepsis di RSUP dr. Kariadi Mei – Desember 2011. Kriteria inklusi data adalah tes prokalsitonin dan kriteria eksklusinya adalah yang tidak dikultur darah. Cut-off prokalsitonin yang digunakan berdasar kriteria di RSUP dr. Kariadi dan kriteria proHOSP. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square*.

Hasil : Hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi maupun kriteria proHOSP. Stadium klinis sepsis dan penyakit yang mendasari sepsis berdasarkan jenis infeksiya memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi maupun kriteria proHOSP.

Kesimpulan : Pada kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi, penyakit yang mendasari sepsis memiliki hubungan terbesar dengan hasil tes prokalsitonin. Perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih banyak, metode prospektif, dan kriteria yang lebih spesifik.

Kata kunci : faktor yang berhubungan, prokalsitonin, kultur, sepsis.

PENDAHULUAN

Sepsis berkaitan dengan suatu respon imun yang berlebihan yang dimiliki oleh tubuh terhadap suatu infeksi.¹ Pada tahun 2001, Angus et al. pernah menghitung bahwa 750.000 penduduk di Amerika menderita sepsis dan membunuh sedikitnya 215.000 orang tiap tahunnya.² Harrison et al. memperkirakan bahwa sepsis menyebabkan 30 sampai 50 kematian tiap 100.000 populasi.³ Kondisi ini menempatkan sepsis di rangking 10 besar penyakit yang menyebabkan kematian terbanyak di seluruh dunia.⁴ Menurut laporan kasus dari 15 *intensive care units* di USA dan Kanada, yaitu lebih dari 2.600 kasus, resiko kematian akibat sepsis akan naik dari 6 menjadi 10% setiap jam yang dilewati dari onset sepsis sampai dimulainya terapi antibiotik yang sesuai.

Prokalsitonin adalah suatu prohormon kalsitonin yang terdapat dalam tubuh manusia. Pada sepsis, peningkatan kadar prokalsitonin dalam darah memiliki nilai yang bermakna yang dapat digunakan sebagai biomarker sepsis.⁵ Dibandingkan dengan biomarker sepsis lainnya, misalnya CRP, prokalsitonin lebih sensitif dan kadarnya yang paling cepat naik setelah terjadi paparan infeksi. Pada penelitian yang telah dilakukan pada bayi prematur, umur dan jenis kelamin tidak memiliki kaitan yang signifikan pada kenaikan kadar prokalsitonin pada sepsis.⁶ Dalam penelitian lain, tingkat invasi mikroorganisme pada sepsis memberikan korelasi yang seirama dengan kenaikan kadar prokalsitonin darah.^{7,8} Pemberian terapi antibiotik yang sesuai akan menurunkan kadar prokalsitonin pada sepsis, tetapi pemberian antibiotik yang tidak sesuai akan menaikkan kadarnya.⁹

Seseorang dikatakan sepsis jika dalam kultur darahnya ditemukan biakan mikroorganisme patogen.¹⁰ Akan tetapi, sebagian besar kultur darah, yaitu 30 sampai 50% yang dilakukan pada pasien sepsis, memberikan hasil negatif.¹¹ Dibandingkan dengan prokalsitonin, kultur darah memerlukan waktu yang lebih lama untuk pemeriksaannya.

Pengetahuan tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin yang akan dilakukan pada penelitian ini akan sangat membantu dalam mendiagnosis sepsis selama masih menunggu hasil kultur. Pengetahuan tentang faktor resiko ini juga dapat digunakan sebagai alat bantu untuk memberikan terapi antibiotik yang tepat pada penderita sepsis.

METODE

Penelitian dengan rancangan kohort retrospektif dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang yang dilaksanakan pada bulan Maret-Juni 2012. Penelitian ini merupakan penelitian observational analitik dengan metode kohort retrospektif. Populasi target penelitian ini adalah rekam medis pasien klinis sepsis dengan populasi terjangkau penelitian ini adalah rekam medis pasien klinis sepsis yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel penelitian ini adalah rekam medis pasien klinis sepsis yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang pada tahun 2011 dengan kriteria inklusi pasien yang dites prokalsitonin dan kriteria eksklusi yaitu tidak dikultur darah. Penelitian ini menggunakan cara *consecutive sampling* dengan besar sampel menggunakan *Role of Thomb*.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah hasil tes prokalsitonin, sedangkan variabel bebasnya adalah penyakit yang mendasari sepsis, hasil kultur darah, penyakit yang mendasari, dan stadium klinis sepsis. Hasil tes prokalsitonin diukur berdasarkan kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi dengan prokalsitonin positif jika *cut-off* >2,00 dan prokalsitonin negative jika *cut-off* <2,00. Selain itu juga digunakan studi proHOSP yaitu prokalsitonin positif dengan *cut-off* >0,5 dan negative jika *cut-off* <0,5.⁵ Penyakit yang mendasari sepsis dibagi berdasarkan jenis infeksinya yaitu infeksi bakterial dan nonbakterial. Hasil kultur darah dibagi menjadi kultur darah positif dan negatif. Stadium klinis sepsis dibagi menjadi sepsis dan sepsis berat/syok septik.

Tes prokalsitonin masih baru digunakan di RSUP dr. Kariadi. Pemakaiannya baru digunakan di bulan Mei 2011. Oleh karena itu, yang digunakan sebagai data penelitian ini adalah sampel yang didapatkan pada Mei – Desember 2011 dengan metode *whole population*. Total sampel yang didapatkan setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi adalah 27 sampel.

HASIL

Karakteristik sampel penelitian

Tabel 1. Frekuensi dan distribusi umur, jenis kelamin, dan kematian pada rekam medis

		Frekuensi	Persen
Umur	<1	2	7,4%
	1-10	4	14,8%
	11-20	3	11,1%
	21-30	0	0%
	31-40	0	0%
	41-50	5	18,5%
	51-60	5	18,5%
	61-70	6	22,2%
	71-80	1	3,7%
	81-90	1	3,7%
	Total	27	100%
Jenis kelamin	Laki-laki	12	44,4%
	Perempuan	15	55,6%
	Total	27	100%
Mati	Ya	12	44,4%
	Tidak	15	55,6%
	Total	27	100%

Pasien yang menjadi suspek sepsis terbanyak berada pada kelompok umur 61-70 tahun (22,2%). Sebanyak 44,4% pasien suspek sepsis tersebut adalah laki-laki dan sisanya (55,6%) adalah perempuan. Pasien suspek sepsis yang didapatkan meninggal walaupun telah dilakukan terapi sebanyak 44,4%.

Karakteristik faktor yang berhubungan

Tabel 2. Distribusi dan frekuensi tes prokalsitonin, kultur darah, penyakit yang mendasari sepsis, pemakaian antibiotik, stadium klinis sepsis dan jenis infeksi pada rekam medis pasien klinis sepsis

		Frekuensi	Persen
Tes prokalsitonin (RSUP dr. Kariadi)	Positif	15	55,6%
	Negatif	12	44,4%
	Total	27	100%
Tes prokalsitonin (proHOSP)	Positif	22	81,5%
	Negatif	5	18,5%
	Total	27	100%
Kultur darah	Positif	9	33,3%
	Negatif	18	66,7%
	Total	27	100%
Stadium klinis sepsis	Sepsis	14	51,9%
	Syok septic	13	48,1%
	Total	27	100%
Penyakit yang mendasari sepsis	Bakteri	17	63%
	Bukan bakteri	10	37%
	Total	27	100%
Pemakaian antibiotic	Sebelum	23	85,2%
	Sesudah	4	14,8%
	Total	27	100%

Pada data yang telah dikumpulkan, didapatkan bahwa hasil tes prokalsitonin menurut kriteria RSUP dr. Kariadi Semarang diketahui positif (*cut-off* > 2,00) pada 55,6% pasien, sedangkan berdasarkan *cut-off* kriteria proHOSP prokalsitonin positif (>0,5) ada 81,5%. Selain itu juga diketahui bahwa 33,3% pasien suspek sepsis yang dikultur mendapatkan hasil positif, sedangkan 66,7% lainnya negative dengan sebanyak 48,1% pasien mengalami syok septik. Infeksi

terbanyak disebabkan oleh infeksi bakteri (63%). Pemakaian antibiotik dilakukan sebelum pengambilan sampel kultur maupun tes prokalsitonin.

Faktor yang berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin

Tabel 3. Distribusi frekuensi dan hubungan kultur darah, stadium klinis, dan penyakit yang mendasari sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria RSUP dr. Kariadi

		Tes prokalsitonin				P
		Positif		Negatif		
		n	%	N	%	
Kultur darah	Positif	6	40%	3	25,0%	0,683
	Negatif	9	60%	9	75,0%	
	Total	15	100%	12	100%	
Stadium klinis	Sepsis	5	33,3%	9	75%	0,05
	Syok septic	10	66,7%	3	25%	
	Total	15	100%	12	100%	
Penyakit yang mendasari	Bakteri	13	86,7%	4	33,3%	0,007
	Nonbakteri	2	13,3%	8	66,7%	
	Total	15	100%	12	100%	

Tabel 4. Regresi logistik pada hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
								Step 1 ^a	stadium(1)
	peny.seps(1)	2.160	1.112	3.776	1	.052	8.672	.982	76.605
	Constant	-.734	1.212	.367	1	.545	.480		
Step 2 ^a	peny.seps(1)	2.565	.976	6.911	1	.009	13.000	1.921	87.990
	Constant	-1.386	.791	3.075	1	.080	.250		

Menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang, hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin ($p=0,683$), sedangkan stadium sepsis dan penyakit yang mendasari sepsis ($p=0,007$) memiliki hubungan yang signifikan dengan hasil tes

prokalsitonin. Penyakit yang mendasari sepsis memiliki hubungan terbesar dengan hasil tes prokalsitonin.

Tabel 4. Distribusi frekuensi dan hubungan kultur darah, stadium klinis, dan penyakit yang mendasari sepsis dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP

		Tes prokalsitonin				
		Positif		Negatif		
		n	%	N	%	
Kultur darah	Positif	7	31,8%	2	40%	1,00
	Negatif	15	68,2%	3	60%	
	Total	22	100%	5	100%	
Stadium klinis	Sepsis	9	40,9%	5	100%	0,041
	Syok septic	13	59,1%	0	0%	
	Total	22	100%	5	100%	
Penyakit yang mendasari	Bakteri	16	86,7%	1	33,3%	0,047
	Nonbakteri	6	13,3%	4	66,7%	
	Total	22	100%	5	100%	

Tabel 10. Regresi logistik pada hasil tes prokalsitonin menurut kriteria proHOSP

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
							Step 1 ^a	stadium(1)
	peny.seps(1)	1.163	1.304	.796	1	.372	3.200	.248 41.208
	Constant	20.179	11050.281	.000	1	.999	580016470.002	
Step 2 ^a	stadium(1)	-20.615	11147.524	.000	1	.999	.000	.
	Constant	21.203	11147.524	.000	1	.998	1615474916.953	

Berdasarkan kriteria proHOSP, hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin ($p=1,00$), sedangkan stadium klinis sepsis ($p=0,041$) dan penyakit yang mendasari sepsis ($p=0,047$) memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin. Tidak ada variabel yang memiliki hubungan terbesar dengan hasil tes prokalsitonin,

PEMBAHASAN

Peneliti belum menemukan jurnal penelitian yang memuat mengenai hubungan berbagai faktor dengan tes prokalsitonin masing-masing pada sepsis dengan hasil kultur positif maupun pada sepsis dengan hasil kultur darah negatif. Pada beberapa penelitian, bakteri memiliki hubungan dengan kenaikan nilai prokalsitonin. Akan tetapi, pada 30 sampai 50% pasien, bakteri penyebab sepsis tidak dapat diidentifikasi.⁶ Hal tersebut dikarenakan adanya pemberian antibiotik empirik sebagai terapi yang pertama kali diberikan pada *golden hour* sepsis.¹² Tidak adanya hubungan hasil kultur darah dengan hasil tes prokalsitonin mungkin dikarenakan adanya pemberian antibiotik sebelum dilakukannya pengambilan sampel untuk kultur darah.⁹ Selain itu, perbedaan waktu untuk pengambilan sampel untuk kultur darah dan tes prokalsitonin juga memiliki peran. Untuk kultur darah sendiri, kualitas sampling darah, yaitu cara dan metode yang digunakan, maupun kontaminan memiliki peran dalam terjadinya hasil kultur darah positif maupun negatif palsu.¹³ Menurut *guideline surviving sepsis campaign*, kultur darah masih direkomendasikan untuk menegakkan diagnosis sepsis.¹⁴ Dengan kultur darah ini diharapkan ditemukan bakteri penyebab sepsis dalam darah. Akan tetapi, kultur dari organ atau tempat yang dicurigai sebagai sumber infeksi pada sepsis juga tetap harus dilakukan. Pada penelitian ini hanya diambil sampel yang berasal dari kultur darah saja, sehingga data yang menyatakan tentang keberadaan bakteri penyebab sepsis kurang diketahui. Pada penelitian ini banyak ditemukan kasus pneumonia (n=7). Kebanyakan pada pneumonia hasil kulturnya negatif, terutama pada kasus *hospital acquired pneumoni* (HAP).¹⁵ Pada penelitian ini

kasus pneumonia hanya ditemukan pada sepsis yang hasil kultur darahnya negatif yang mungkin juga mempengaruhi ketidaksignifikan hasil penelitian ini.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara stadium sepsis (sepsis dan syok septic) dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis. Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya bahwa semakin berat berat derajat sepsis maka semakin berat kenaikan prokalsitonin dalam darah.¹⁶

Penyebab sepsis ada bermacam-macam, yang muncul oleh adanya gabungan infeksi dan inflamasi sistemik. Pada akhirnya sepsis dapat mengakibatkan sindrom disfungsi organ sekunder sampai multiple (MODS) yang berujung kematian. Pada kasus-kasus tersebut, kadar prokalsitonin dalam darah akan meningkat.^{5,13,17} Penyakit yang mendasari sepsis berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin. Hasil penelitian ini senada dengan penelitian lain yang telah dilakukan sebelumnya. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa sepsis yang disebabkan oleh infeksi bakteri menyebabkan kenaikan nilai prokalsitonin dalam darah lebih tinggi dibandingkan kenaikan nilai prokalsitonin oleh infeksi bukan bakteri.^{13,16} Pada penelitian tersebut yang dibandingkan dengan infeksi bakteri adalah infeksi virus. Kadar prokalsitonin akan mencapai puncaknya dalam waktu 12 sampai 48 jam dan akan menurun dalam 48 sampai 72 jam mengikuti berat ringannya infeksi.^{12,18}

Berdasarkan hasil analisis multivariat, penyakit yang mendasari sepsis berdasarkan jenis infeksi memiliki kekuatan hubungan yang besar dengan hasil tes prokalsitonin menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang. Hal ini senada dengan penelitian Christie Ayudiatama mengenai cut

off prokalsitonin di RSUP dr. Kariadi Semarang.¹⁹ Di sini pasien didiagnosis sepsis jika nilai prokalsitonin dalam darah >2,00.

SIMPULAN

Hasil kultur darah tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada. Stadium klinis sepsis dan penyakit yang mendasari sepsis berdasarkan jenis infeksiya memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis menurut kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang maupun kriteria proHOSP. Pada kriteria yang digunakan di RSUP dr. Kariadi Semarang, penyakit yang mendasari sepsis memiliki hubungan terbesar dengan hasil tes prokalsitonin.

SARAN

Perlunya penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan hasil tes prokalsitonin pada sepsis dengan jumlah sampel yang memadai. Selain itu, data sampel yang dipakai tidak hanya memakai hasil kultur darah saja, tetapi juga berasal dari hasil kultur lain. Metode yang digunakan dalam penelitian disarankan memakai metode prospektif. Kriteria penelitian yang digunakan juga disarankan lebih spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sandesc, Dorel. Sepsis: A Review (I) [Internet]. 2003 [cited 2012 Feb 15]. Available from: tmj
2. Angus, D.C. et al. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit. Care Med. 29:1303-1310.

3. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC case mix programme database. *Crit Care* [Internet]. 2006 [cited 2012 feb 16;10(2):R42. Available from: PubMed
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 [cited 2012 Feb 16;348:1546-54]. Available from: PubMed
5. Soreng, Katherine, Ph.D., Levy, Roma, M.S. Procalcitonin: an Emerging Biomarker of Bacterial Sepsis. *Clinical Microbiology Newsletter* [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 30;33(22):171-178]. Available from: ScienceDirect
6. Alexander Lapillonne et al. Lack of Specificity of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Premature Infants. *The Lancet* [Internet]. 1998 [cited 2012 Feb 9; 351(9110):1211-1212]. Available from: google
7. M. Assicot, PhD et al. High Serum Procalcitonin Concentration and Infection. *The Lancet* [Internet]. 1993 [cited 2012 Feb 9;341(8844):515-518]. Available from: google
8. Jose R Fioretto et al. Interleukin-6 and Procalcitonin in Children with Sepsis and Septic Shock. *Cytokine* [Internet]. 2008 [cited 2012 Feb 9;43:160-164]. Available from: ScienceDirect
9. Christ-Crain, M. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiration tract infection: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2008;363:600-607.
10. Koneman, W. Elmer, Allen, D. Stephen, Janda, M. William, Schreckenberger, C. Paul, Winn, C. Washington, Jr. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 1992. USA: Lippincot.
11. Bernard, G.R. et al. 2001. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Eng. J. med.* 344:699-709.

12. Raghavan, Murugan, E. Marik, Paul. Management of sepsis during the early 'golden hours'. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 30;31(2):185-199]. Available from: ScienceDirect
13. 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/>
14. T. Huang, David, A. Weissfeld, Lisa et al. 2008. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia.
15. Dellinger, R. Phillip et al. 2008. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Available from: survivingsepsis
16. Meissner, Michael. Review article Pathobiochemicemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2002 [cited 2011 Nov 30;323:17-19]. Available from: ScienceDirect
17. Novotny, Alexander et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. 2006. *Am. J. Surgery* 2007;194:35-39.
18. E.D., Carrol et al. Review: Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agent* [Internet]. 2002 [cited 2011 Nov 30;20:1-9]. Available from: ScienceDirect
19. Ayudiatama, Christie. 2012. Tes diagnosis prokalsitonin dibandingkan dengan kultur darah sebagai baku emas diagnosis sepsis bacterial di RSUP dr. Kariadi.