

ARTIKEL PENELITIAN

Konsentrasi Prokalsitonin Penderita Bakteremia Gram Negatif pada Usia Lanjut Dibandingkan Bukan Usia Lanjut

Suhendro Suwanto

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Corresponding author: suhendro@ui.ac.id
Disetujui 11 Agustus 2018
DOI: 10.23886/ejki.6.9722.

Abstrak

Konsentrasi prokalsitonin yang tinggi dapat digunakan untuk mendiagnosis bakteremia gram negatif. Pada usia lanjut terjadi penurunan sistem imun yang dapat memengaruhi respons tubuh terhadap penyakit infeksi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan konsentrasi prokalsitonin penderita bakteremia gram negatif pada usia lanjut dibandingkan bukan usia lanjut. Penelitian dengan desain retrospektif dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan Desember 2013–Januari 2018. Penderita dengan bakteremia gram negatif berusia >18 tahun dimasukkan dalam penelitian ini. Penderita dikelompokkan menjadi bukan usia lanjut (<60 tahun) dan usia lanjut (≥60 tahun). Uji chi-square digunakan untuk menganalisis variabel kategorik, sedangkan uji Mann Whitney untuk menganalisis variabel nonparametrik. Penelitian ini melibatkan 247 penderita bakteremia gram negatif, yang terdiri atas 142 (57,5%) perempuan dan 105 (42,5%) laki-laki. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada jenis kelamin, darah perifer lengkap, fungsi hati dan jenis mikroorganisme pada kedua kelompok. Tiga jenis mikroorganisme terbanyak adalah *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* dan *Escherichia coli*. Bakteremia *Salmonella* spesies hanya pada kelompok bukan usia lanjut. Konsentrasi ureum ($p=0,027$), kreatinin ($p=0,049$) lebih tinggi secara bermakna pada kelompok usia lanjut dibandingkan dengan bukan usia lanjut. Konsentrasi prokalsitonin lebih tinggi secara bermakna pada penderita bukan usia lanjut dibandingkan usia lanjut ($p=0,005$). Penderita bakteremia gram negatif pada usia lanjut mempunyai fungsi ginjal lebih buruk disertai konsentrasi prokalsitonin lebih rendah dibandingkan penderita bukan usia lanjut.

Kata kunci: bakteremia gram negatif; prokalsitonin; penderita usia lanjut.

Procalcitonin Levels in Elderly Compare with Non Elderly Patients with Gram Negative Bacteremia

Abstract

High level of procalcitonin can be used to diagnose gram negative bacteremia. In elderly, there is a decline in the immune system that can affect the body's response to infection. This study was conducted to investigate difference of procalcitonin levels between elderly and non-elderly patients. Retrospective study was conducted at Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital (RSCM) from December 2013 to January 2018. Patients with gram negative bacteremia age of >18 years were included in this study. Patients were categorized into two groups: non-elderly (<60 years) and elderly patients (≥60 years). Chi-Square test is used to analyze categorical variables, Mann Whitney test is used to analyze nonparametric variables. The study enrolled 247 gram negative bacteremia patients, consisting of 142 (57.5%) women and 105 (42.5%) men. There were no significant differences in sex, complete blood count, liver function test and microorganisms in both groups. The three most common of microorganisms were *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli*. Bacteremia *Salmonella* species were found only in non-elderly group. Concentrations of ureum ($p=0.027$), creatinine ($p=0.049$) were significantly higher in the elderly group than in the non-elderly group. Procalcitonin concentrations were significantly higher in the non-elderly group compared with the elderly group ($p=0.005$). Elderly patients with gram negative bacteremia have decline in kidney function and lower procalcitonin levels compared with non-elderly patients.

Keywords: gram negative bacteremia; procalcitonin; elderly patients.

Pendahuluan

Prokalsitonin merupakan petanda inflamasi yang sering digunakan untuk diagnosis dini infeksi yang disebabkan oleh bakteri serta digunakan untuk memantau keberhasilan pengobatan antibiotik.¹ Konsentrasi prokalsitonin dalam darah dapat pula digunakan untuk membedakan bakteremia gram negatif, gram positif atau fungemia.² Kadar prokalsitonin dalam darah penderita dengan bakteremia gram negatif lebih tinggi secara bermakna dibandingkan bakteremia gram positif atau fungemia.³ Konsentrasi prokalsitonin $\geq 6,47$ ng/mL digunakan untuk menegakkan diagnosis bakteremia gram negatif dengan sensitivitas 74%, spesifisitas 81% dan kemampuan diskriminasi 81%.⁴ Penderita bakteremia gram negatif di ruang perawatan intensif berhubungan dengan mortalitas tinggi.⁵

Prokalsitonin adalah polipeptida yang terdiri atas 116 asam amino dengan berat molekul 13 kilodalton.⁶ Pada keadaan sepsis yang disebabkan infeksi bakteri, konsentrasi sitokin proinflamasi interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) meningkat dan menyebabkan stimulasi jaringan parenkim untuk memproduksi prokalsitonin.^{7,8} Lipopolisakarida dan *nuclear transcription factor κ B* (NF- κ B) meningkatkan produksi prokalsitonin oleh sel hepatosit.⁹

Pada usia lanjut terjadi penurunan sistem imun sehingga penderita lebih rentan terhadap penyakit infeksi.¹⁰ Penurunan sistem imun selular maupun humoral mulai terjadi pada usia 60 tahun.¹¹ Selain faktor usia, penyakit komorbid dan nutrisi ikut berperan terhadap penurunan sistem imun pada usia lanjut.^{11,12} Angka kejadian sepsis berat meningkat seiring meningkatnya usia.¹³ Penderita usia ≥ 60 tahun yang mengalami sepsis berat di ruang perawatan intensif mortalitasnya yang lebih tinggi dibandingkan penderita usia <60 tahun.¹⁴ Kadar prokalsitonin meningkat pada penderita usia lanjut dengan infeksi bakteri,¹⁵ namun hingga saat ini belum diketahui perbedaan konsentrasi prokalsitonin usia lanjut dibandingkan bukan usia lanjut pada penderita bakteremia gram negatif. Perbedaan tersebut berguna untuk mengetahui apakah nilai titik potong prokalsitonin yang telah banyak dilaporkan para peneliti untuk deteksi dini bakteremia gram negatif perlu disesuaikan pada usia lanjut.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain retrospektif, melibatkan penderita dengan bakteremia gram negatif berusia ≥ 18 tahun yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto

Mangunkusumo (RSCM), sejak bulan Desember 2013 hingga bulan Januari 2018. Data penelitian berupa karakteristik penderita, pemeriksaan darah perifer lengkap, uji fungsi hati, fungsi ginjal, prokalsitonin dan jenis mikroorganisme kultur darah yang terdapat di rekam medis dicatat di formulir penelitian. Fungsi hati diketahui dengan pemeriksaan serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) dan serum *glutamic pyruvic transaminase* (SGPT). Fungsi ginjal diketahui dengan pemeriksaan ureum dan kreatinin. Penderita bakteremia gram negatif dikelompokkan berdasarkan usia, <60 tahun disebut bukan usia lanjut, sedangkan penderita usia ≥ 60 tahun disebut usia lanjut.¹⁶

Pemeriksaan bakteremia gram negatif menggunakan alat kultur darah otomatis BD Bactec™, Becton Dickinson, USA, dan pemeriksaan konsentrasi prokalsitonin dalam darah dengan BRAHMS PCT *sensitive* KRYPTOR. Kultur darah dan prokalsitonin dilakukan pada hari yang sama.

Jumlah sampel dihitung dengan rumus *rule of thumb* dan diperlukan jumlah sampel minimal 20 subyek untuk setiap variabel yang diteliti.¹⁷ Terdapat 9 variabel yang dianalisis yaitu jenis kelamin, leukosit, trombosit, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, prokalsitonin dan jenis mikroorganisme, sehingga jumlah sampel minimal yang dibutuhkan adalah 180 subyek.

Data dianalisis dengan uji *chi-square* apabila merupakan variabel kategorik, sedangkan uji Mann Whitney digunakan bila data bersifat nonparametrik. STATA versi 14.2 (*Stata Corp. College Station, Texas, USA*) digunakan untuk menganalisis data penelitian. Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI mengizinkan pelaksanaan penelitian ini dengan surat keterangan lolos kaji etik nomor: 0269/UN2.F1/ETIK/2018.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 247 penderita bakteremia gram negatif yang terdiri atas 142 (57,5%) perempuan dan 105 (42,5%) laki-laki. Jumlah penderita berusia <60 tahun sebanyak 171 (69,2%) orang dan 76 (30,8%) orang berusia ≥ 60 tahun. Karakteristik dan parameter laboratorium kelompok penderita berusia <60 tahun dan usia ≥ 60 tahun dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil analisis didapatkan konsentrasi ureum ($p=0,027$), kreatinin ($p=0,049$) lebih tinggi secara bermakna pada kelompok usia ≥ 60 tahun dibandingkan usia <60 tahun. Konsentrasi prokalsitonin dalam darah lebih tinggi secara bermakna pada kelompok penderita usia <60 tahun dibandingkan usia ≥ 60 tahun ($p=0,005$).

Tabel 1. Karakteristik dan Parameter Laboratorium Penderita Bakteremia Gram Negatif

Variabel	Usia Penderita	
	<60 tahun (n=171)	≥60 tahun (n=76)
Perempuan (n, %)	103 (60,2)	39 (51,3)
Laki-laki (n, %)	68 (39,8)	37 (48,7)
Leukosit (/μL, median, IQR)	16.705 (10.162-23.180)	15.100 (9.522-20.312)
Trombosit (×10 ³ /μL, median, IQR)	152 (73-241)	192 (120-268)
SGOT (U/L, median, IQR)	33 (20-72)	38 (24,2-59)
SGPT (U/L, median, IQR)	31 (24,5-49)	33 (26,2-46,75)
Ureum (mg/dl, median, IQR)	45 (27,5-85,5)	58 (39,5-104,92)*
Kreatinin (mg/dl, median, IQR)	0,7 (0,5-2,25)	1,05 (0,7-1,9)*
Prokalsitonin (ng/ml, median, IQR)	15.84 (5,12-66,54)	5,53 (2,8-44,74)*

SGOT (*serum glutamic oxaloacetic transaminase*), SGPT (*serum glutamic pyruvic transaminase*), IQR: (*interquartile range*), *uji Mann Whitney ($p < 0,05$)

Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada jenis organisme di kedua kelompok penderita.

Jenis mikroorganisme pada penderita bakteremia gram negatif berusia <60 tahun dan ≥60 tahun terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Jenis Mikroorganisme pada Penderita Bakteremia Gram Negatif

Mikroorganisme (n, %)	Usia Penderita	
	<60 tahun (n=171)	≥60 tahun (n=76)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38 (63,3)	23 (37,7)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	6 (46,2)	7 (53,8)
<i>Aeromonas species</i>	2 (66,7)	1 (33,3)
<i>Enterobacter species</i>	10 (66,7)	5 (33,3)
<i>Escherichia coli</i>	33 (73,3)	12 (26,7)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9 (75)	3 (25)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53 (79,1)	14 (20,9)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (75)	1(25)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (54,5)	10 (45,5)
<i>Salmonella species</i>	5 (100)	0 (0)

Diskusi

Hasil penelitian ini memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna pada jenis kelamin, hasil pemeriksaan darah perifer lengkap, fungsi hati dan jenis mikroorganisme dari kultur darah pada kelompok usia lanjut dibandingkan bukan usia lanjut. Tiga jenis mikroorganisme yang terbanyak ditemukan adalah *K.pneumoniae*, *A.baumannii* dan *E.coli*.

Salah satu faktor penting bakteremia pada usia lanjut adalah infeksi yang didapat di rumah sakit,

karena berhubungan dengan mikroorganisme yang resisten terhadap antibiotik.¹⁸ Bakteremia yang didapat di rumah sakit menyebabkan mortalitas dan lama perawatan yang tinggi.¹⁹ Hasil kultur darah memperlihatkan bahwa, seluruh bakteremia *Salmonella species* hanya terdapat pada kelompok bukan usia lanjut. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa seluruh kasus bakteremia *Salmonella* hanya pada penderita berusia <60 tahun; diduga kelompok usia ini paling sering terpajan bakteri *Salmonella*.²⁰

Bakteremia gram negatif pada penderita usia lanjut menyebabkan fungsi ginjal lebih buruk dibandingkan bukan usia lanjut. Pada penderita sepsis berat memperlihatkan proporsi penderita yang mengalami jejas ginjal akut meningkat seiring dengan meningkatnya usia.²¹ Penelitian lain melaporkan bahwa penderita yang mengalami jejas ginjal akut mempunyai skor *Serial Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II lebih tinggi dibandingkan tanpa jejas ginjal.²² APACHE II merupakan skor yang digunakan untuk menilai berat ringannya penyakit.²³ Diperkirakan perburukan fungsi ginjal kelompok usia lanjut karena derajat penyakit yang lebih berat. Penelitian untuk mengetahui konsentrasi prokalsitonin pada sepsis bakteri dengan dan tanpa gangguan fungsi ginjal memperlihatkan bahwa konsentrasi prokalsitonin meningkat secara bermakna pada sepsis bakteri, terutama yang disertai gangguan fungsi ginjal. Penderita sepsis dengan jejas ginjal akut mempunyai konsentrasi prokalsitonin dalam darah lebih tinggi secara bermakna dibandingkan penderita sepsis dengan fungsi ginjal normal.²⁴

Berbeda dengan hasil laporan sebelumnya, pada penelitian ini, kelompok usia lanjut bakteremia gram negatif mempunyai fungsi ginjal yang lebih buruk dibandingkan penderita bukan usia lanjut, akan tetapi disertai dengan konsentrasi prokalsitonin yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan bukan usia lanjut. Kemungkinan penyebab konsentrasi prokalsitonin kelompok usia lanjut yang lebih rendah dibandingkan bukan usia lanjut walaupun dengan derajat penyakit yang lebih berat sebagai berikut. Pertama, terjadi perubahan produksi *T helper cell* (Th)1 dan Th2 pada usia lanjut yang menurunkan respons inflamasi TNF- α dan IL-1 pada saat penderita mengalami infeksi.²⁵ Kedua, penurunan konsentrasi TNF-beta yang turut berperan dalam menstimulasi prokalsitonin.^{26,27} Ketiga, produksi prokalsitonin dapat distimulasi oleh aktivitas NF- κ B yang berperan sebagai sentral regulasi pada keadaan stres akut dan aktivitas NF- κ B menurun pada usia lanjut.^{9,28}

Kesimpulan

Penderita bakteremia gram negatif usia lanjut mempunyai fungsi ginjal lebih buruk disertai dengan konsentrasi prokalsitonin yang lebih rendah dibandingkan penderita bukan usia lanjut.

Daftar Pustaka

- Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.
- Fu Y, Chen J, Cai B, Zhang J, Li L, Liu C, et al. The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and gram positive/negative bacteremia. *J Infect*. 2012;64(4):438-40.
- Pan YP, Fang YP, Xu YH, Wang ZX, Shen JL. The diagnostic value of procalcitonin versus other biomarkers in prediction of bloodstream infection. *Clin Lab*. 2017;63(2):277-85.
- Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*. 2015;349(6):499-504.
- Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2015;37:129-34.
- Yang SK, Xiao L, Zhang H, Xu XX, Song PA, Liu FY, et al. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:452.
- Umare V, Pradhan V, Nadkar M, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Ghosh KK, et al. Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha, and IL-1beta) on clinical manifestations in Indian SLE patients. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:385297.
- Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017;38(2):59-68.
- Bai Y, Lu J, Cheng Y, Zhang F, Fan X, Weng Y, et al. NF-small ka, CyrillicB increases LPS-mediated procalcitonin production in human hepatocytes. *Sci Rep*. 2018;8(1):8913.
- Liang SY, Mackowiak PA. Infections in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(2):441-56.
- Martin S, Perez A, Aldecoa C. Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: a review. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:20.
- High KP. Nutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals. *Clin Infect Dis*. 2001;33(11):1892-900.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
- Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2012;27(3):179-83.
- Lee SH, Chan RC, Wu JY, Chen HW, Chang SS, Lee CC. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1350-7.
- Everhov AH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Soderling J, et al. Incidence and treatment of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases at 60 years or older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018;154(3):518-28e15.

17. Ogundimu EO, Altman DG, Collins GS. Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:175-82.
18. Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Bloodstream infections in older patients. *Virulence*. 2016;7(3):341-52.
19. Kaye KS, Marchaim D, Chen TY, Baures T, Anderson DJ, Choi Y, et al. Effect of nosocomial bloodstream infections on mortality, length of stay, and hospital costs in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):306-11.
20. Suwanto S, Adlani H, Nainggolan L, Rumende CM, Soebandrio A. Laboratory parameters for predicting *Salmonella* bacteraemia: a prospective cohort study. *Trop Doct*. 2018;48(2):124-7.
21. Sakhuja A, Kumar G, Gupta S, Mittal T, Taneja A, Nanchal RS. Acute kidney injury requiring dialysis in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):951-7.
22. Yokota LG, Sampaio BM, Rocha E, Balbi AL, Ponce D. Acute kidney injury in elderly intensive care patients from a developing country: clinical features and outcome. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:27-33.
23. VijayGanapathy S, Karthikeyan VS, Sreenivas J, Mallya A, Keshavamurthy R. Validation of APACHE II scoring system at 24 hours after admission as a prognostic tool in urosepsis: a prospective observational study. *Investig Clin Urol*. 2017;58(6):453-9.
24. Nakamura Y, Murai A, Mizunuma M, Ohta D, Kawano Y, Matsumoto N, et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. *J Infect Chemother*. 2015;21(4):257-63.
25. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8):1392-5.
26. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(1):1-9.
27. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002;323(1-2):17-29.
28. Tilstra JS, Clauson CL, Niedernhofer LJ, Robbins PD. NF-kappaB in aging and disease. *Aging Dis*. 2011;2(6):449-65.