

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Pola Bakteri dan Tes Kepekaan Antibiotika Wanita Hamil dengan Bakteriuria Asimptomatis (<i>Bacteria Pattern and Antibiotic Susceptibility Test of Pregnant women with Asymptomatic Bacteriuria</i>) L.P. Kalalo, Aryati, B. Subagjo.....	103-109
Pola dan Sensitivitas Kuman di Penderita Infeksi Saluran Kemih (<i>Bacterial Pattern and It's Sensitivity in Patients Suffering from Urinary Tract Infection</i>) Samirah, Darwati, Windarwati, Hardjoeno.....	110-113
Profil Analisis Batu Saluran Kemih di Laboratorium Patologi Klinik (<i>The Analysis of Urethral Stone Profile at The Clinical Pathology Laboratory</i>) G. Ratu, A. Badji, Hardjoeno	114-117
Uji Diagnostik Plasmodium Malaria Menggunakan Metode Imunokromatografi Diperbandingkan dengan Pemeriksaan Mikroskopis (<i>Diagnostic Test of Plasmodium Malaria by Immunochromatographic Method Compared to Microscopic Examination</i>) Ima Arum L, Purwanto AP, Arfi S, Tetrawindu H, M. Octora, Mulyanto, Surayah K, Amanukarti	118-122
Nilai Troponin T (cTnT) Penderita Sindrom Koroner Akut (SKA) (<i>Troponin T Value/cTnT of Patients with Acute Coronary Syndrome</i>) R.A. Nawawi, Fitriani, B. Rusli, Hardjoeno	123-126
TELAAH PUSTAKA	
Diagnosis Sepsis Menggunakan Procalcitonin (<i>Sepsis Diagnosis by Procalcitonin</i>) Buchori, Prihatini	127-133
LAPORAN KASUS	
Leukemia Sel Plasma (<i>Plasma Cell Leukemia</i>) Wiwin H, D.B. Hadiwidjaja	134-136
MENGENAL PRODUK BARU	
Nilai Rujukan Hematologi pada Orang Dewasa Sehat Berdasarkan Sysmex Xt-1800i (<i>The Haematology Reference Value of Healthy Adult People Based on Sysmex Xt-1800i</i>) T. Esa, S. Aprianti, M. Arif, Hardjoeno.....	137-140
MANAJEMEN LABORATORIUM	
Penerapan Pemetaan Gagasan (<i>Concept Mapping</i>) dalam Manajemen Mutu di Laboratorium Klinik (<i>The Implementation of Concept Mapping for Quality Management in a Clinical Laboratory</i>) H. Kahar.....	141-143
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	144-145

DIAGNOSIS SEPSIS MENGGUNAKAN *PROCALCITONIN*

(*Sepsis Diagnosis by Procalcitonin*)

Buchori*, Prihatini

ABSTRACT

Sepsis can be difficult to distinguish from non-infectious conditions in critically ill patients with clinical signs of inflammation. Diagnosis of sepsis by conventional methods (erythrocyte sedimentation rate, CRP) are difficult to be confirmed. Procalcitonin (PCT) was found in 1990s, which number was enhanced in bacterial and fungi infections. Procalcitonin (PCT) is calcitonin (PCT) prohormone which presence increasing in sepsis and severe diseases. Procalcitonin (PCT) can be measured in serum and plasma by immunolometric methods (immunoassay). The process needs 30 minutes to 1.5 hours depends on the selected method. It can be hope in the future, that methods of Procalcitonin (PCT) measurement can be used as a means for early sepsis detection and can distinguish between systemic infection and acute inflammatory disease.

Key words: procalcitonin, sepsis, inflammation

PENDAHULUAN

Sepsis adalah tanggap tubuh terhadap infeksi. Infeksi yang disebabkan mikroorganisme atau "germs" (umumnya bakteri) masuk dalam tubuh, dan terbatas di bagian tubuh (misal: abses gigi) atau menyebar keseluruh peredaran darah (disebut septikemia) atau 'keracunan darah'."

Semua orang dapat berisiko sepsis karena infeksi ringan (misal influenza, infeksi saluran kencing, gastroenteritis dll). Sepsis dapat terjadi pula pada orang termuda (*baby premature*) atau orang tua, sistem kekebalan (*system immune*) lemah (*compromised*), pengobatan kemoterapi, steroid untuk keadaan keradangan (inflamasi), mempunyai kebiasaan pememinuman alkohol atau obat, mendapat pengobatan atau pemeriksaan (kateter iv, tirisan /drain luka, kateter kemih (urin), kemudahan menderita sepsis karena faktor genetik.

Sepsis sering terjadi di rumah sakit sebab kemajuan teknik kedokteran berkaitan dengan pengobatan. Jumlah penderita tua atau lemah dan penderita dengan penyakit lain yang menyertai kanker dan memerlukan pengobatan.

Pemakaian antibiotika yang luas, yang mengakibatkan pertumbuhan mikroorganisme yang menjadi rentan (resisten) obat.

Sepsis dibedakan atas tiga bentuk yaitu:¹

1. Sepsis tanpa penyulit (komplikasi)
2. Sepsis berat
3. Renjatan sepsis (*Shock*)

Penjelasan:

Ad.1 Sepsis tanpa penyulit (komplikasi), akibat influenza atau infeksi virus lain, gastroenteritis biasanya penderita tidak perlu rawat inap.

Ad. 2 Sepsis berat, perkiraan 750.000 perorangan menderita sepsis berat di Amerika utara tiap tahun, hampir sama di Eropa. Semua memerlukan perawatan di rumah sakit. Sepsis berat bila terdapat gabungan dengan satu atau lebih organ penting (vital) misal jantung, paru, ginjal atau hati (kematian sekitar 30 sampai 35%).

Ad.3 Renjatan sepsis (*Shock*)

Terjadi renjatan sepsis bila komplikasi dengan tekanan darah tinggi tidak tanggap terhadap pengobatan standar (pemberian cairan) dan menyebabkan masalah dari organ vitalnya. Sehingga tubuh tidak cukup menerima oksigen, penderita perlu perawatan intensif, kematian mencapai 50%.

Diagnosis infeksi bakteri pada penderita berpenyakit kritis masih sulit, karena keadaan non infeksi lain yang dapat menurunkan tanggap inflamasi (contohnya: trauma, pembedahan besar dan luka bakar). Parameter klinis dan laboratoris lazimnya (konvensional) untuk diagnosis infeksi kurang sensitif dan spesifik. Selama beberapa tahun terakhir, beberapa petanda pemeriksaan telah diuji sebagai suatu tanda yang sesuai dengan infeksi dan sepsis, tetapi tidak satupun petunjuk (indikator) yang dapat menentukan infeksi bakteri akut atau proses inflamasi bukan karena infeksi.¹

Sejak awal tahun 1990-an *procalcitonin* (PCT) pertama kali digambarkan sebagai tanda spesifik infeksi bakteri.^{2,3} Kepekatan serum *procalcitonin* meningkat saat inflamasi sistemik, khususnya

* Bagian/Laboratorium Patologi Klinik FK Unair, RSU Dr. Soetomo,
email: pdspatklin_sby@telkom.net

ketika hal tersebut disebabkan oleh infeksi bakteri. *Procalcitonin* ialah prohormon *calcitonin*, kadarnya meningkat saat sepsis dan sudah dikenali sebagai petanda penyakit infeksi sebab penyakit berat. Kepekatan PCT dapat mencapai 1000 ng/ml saat sepsis berat dan syok sepsis. Namun demikian, sumber asal PCT selama sepsis belum jelas, apakah nilai kadar PCT dapat membedakan antara penyakit infeksi dan non infeksi.³⁻⁷

Pada keadaan fisiologis, kadar *procalcitonin* rendah bahkan tidak terdapat (dalam ng/ml), tetapi akan meningkat bila terjadi bakteremia atau fungimia yang timbul sesuai dengan berat infeksi. Tetapi pada temuan beberapa peneliti peningkatan *procalcitonin* terdapat juga pada keadaan bukan infeksi, selain itu juga merupakan pengukuran yang lebih sensitif dibandingkan dengan beberapa uji laboratorik lain. Misalnya laju endap darah (LED), perhitungan lekosit dan *C reactive protein* sebagai sarana bantu diagnosis sepsis bakteri anak-anak.⁶

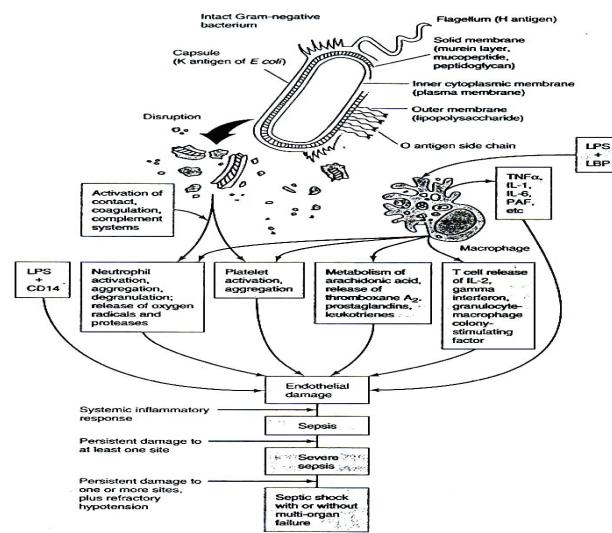
Pada telaah pustaka ini akan dibahas manfaat *procalcitonin* dan pemeriksaan untuk kepentingan diagnostik penyakit.

Tanggap Inflamasi (inflammatory response)

Bila mikroorganisme masuk ke dalam epidermis atau permukaan epitel mukosa membran, maka akan dikeluarkan mediator sebagai pertahanan komponen pejamu. Tanda klinik inflamasi (panas, eritema, nyeri dan pembengkakan) dalam berbagai bentuk luka jaringan disertai produksi sitokin dan protein fase akut, pengukurannya bisa digunakan untuk menunjukkan adanya inflamasi dan luas keparahannya. Di beberapa contoh perbedaan tanggap protein fase akut tertentu atau sitokin, dapat memberikan petunjuk sifat proses inflamasi atau komplikasinya; tetapi pada umumnya penanggapannya sangat mirip.^{5,8}

Infeksi bakteri lokal dapat menimbulkan sepsis, melalui aliran darah (bakteremia dan kultur darah positif), di dalam peredaran darah bakteri berkembang biak dan mengeluarkan toksin. Toksin dikeluarkan dari struktur komponen bakteri (endotoksin antigen *teichoic acid*, dll.) atau mungkin eksotoksin. Endotoksin ialah *lipopolysaccharide* (LPS) yang terdapat di membran luar bakteri negatif Gram. Komposisi endotoksin terdiri atas rantai polisakarida (rantai O), yang di berbagai spesies bervariasi dan tidak toksik melapisi luar membran. Pemberian injeksi endotoksin murni atau lipid pada hewan coba dapat menimbulkan gejala syok sepsis.

Beberapa mediator pejamu secara tidak langsung menyebabkan sepsis, endotoksin bakteri negatif Gram mengikat larutan *LPS-binding protein* atau membran luar sel mononuklear, CD14. Pengaruh



Gambar 1. Bagan jalur utama patogenesis sepsis.⁹

interaksi antara monosit, makrofag dan netrofil melepas mediator inflamasi seperti interleukin (IL), interferron (IF), platelet activating factor (PAF), dan tumor necrosis factor.¹⁰

Stadia sepsis, *Systemic Inflammatory response Syndrome* (SIRS) sampai syok sepsis mewakili stadium tanggap inflamasi terhadap infeksi. SIRS dapat dilihat secara klinis (Tabel 1), tetapi keparahan dan prognosinya sulit dinilai.^{2,10}

Tabel 1. Definisi stadia sepsis (Konsensus Konferensi Dokter Ahli Paru) di Universitas Amerika. O'connor *et al*²

I Dua atau lebih tanda SIRS, sebagai berikut :
 (1) suhu > 38 °C atau < 36 °C,
 (2) denyut jantung > 90 kali/ menit,
 (3) respirasi > 20 kali/menit,
 (4) jumlah sel darah putih > $12.0 \times 10^9/L$,
 < 4.0×10^9 , atau >0,1 bentuk *immatur* (band)

II Sepsis
SIRS dan dokumentasi kultur infeksi (kultur positif untuk organisme)

III Sepsis berat
 Sepsis dan gangguan fungsi organ, hipotensi atau hipoperfusi (keabnormalan hipoperfusi, termasuk, tetapi tidak terbatas hanya pada laktik asidosis, oliguria, atau perubahan status mental akut).

IV Septik Syok
 Hipotensi (walaupun dengan resusitasi cairan), dan keabnormalan hipoperfusi.

Sepsis kultur negatif
SIRS diberi pengobatan antibiotik yang secara klinis diduga infeksi.

Tabel 2. Sisi infeksi dan mikrobiologi¹

Sisi infeksi	Mikro-organisme
Infeksi saluran kemih (n=26)	<i>E.coli</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>E.faecalis</i> , <i>Stap.aureus</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Pmirabilis</i> , <i>Citrobacter diversus</i> , <i>Pseudomonas sp.C.albicans</i> , tak diketahui.
Paru (n=17)	<i>Stap.aureus</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumanii</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Serratia marcescens</i> , tak diketahui.
Luka dan jaringan lunak (n=10)	<i>Stap.aureus</i> , <i>Viridan streptococcus</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>E.faecalis</i> , <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Pvulgaris</i> , <i>Bacteroides sp</i> . <i>Peptostreptococcus</i> , tak diketahui.
Abdomen(saluran gastrointestinal dan sistem bilis) (n=5)	<i>E.coli Pvulgaris</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>E.faecalis</i> , <i>Morganella morgagni</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> <i>Enterococcus avium</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Gemella morbillorum</i> , <i>Streptococcus viridan</i> . Tak diketahui.
Bakteremia (n=2)	<i>Aeromonas caviae</i> , <i>Streptococcus viridan</i>
Kateter venus sentral (n=1)	<i>Stap. aureus</i>
Abses perianal (n=1)	<i>Stap. aureus</i>
Tak diketahui	-

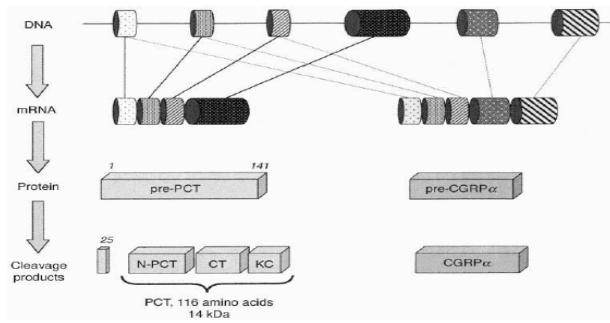
Di Tabel 2 ditunjukkan penyebab infeksi terbanyak di bangsal, yaitu infeksi saluran kemih, paru, luka dan sistem bilier (bilis). Penyebab tersebut diantaranya 29% sepsis, dan 19% renjatan sepsis.⁸

Sumber Produksi dan Biologi Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) pertama kali dikenali dari sel karsinoma medula tiroid. Terdiri atas 116 asam amino dengan berat molekul 13 kDa protein, yang disandi oleh gen CALC-1 di lengan pendek kromosom 11. PCT dan dihasilkan dalam sel-sel C kelenjar tiroid sebagai prohormon *calcitonin*. Secara normal, semua PCT dipecah di dalam tiroid menjadi *calcitonin*.^{1,5,7,9–12} Kepekatan serum PCT sangat rendah pada orang sehat yaitu < 0,1 ng/mL.^{1,5}

Pelepasan PCT ke dalam sirkulasi dalam kepekatan besar dalam berbagai keadaan penyakit tidak disertai dengan peningkatan kadar *calcitonin* secara bermakna. Gen Calc-1 menghasilkan dua transkrip yang berbeda dengan sambungan pilihan (alternatif) spesifik jaringan (Gambar 1).⁵

Pertama, turunan ekson 1 s.d 4 dari keseluruhan 6 ekson, disandi untuk pre PCT, merupakan 141-asam amino peptida yang mempunyai 25 asam amino *hydrophobic signal peptide*.³ Pada sel-sel C tiroid ini secara proteolitik diproses guna menghasilkan

**Gambar 2.** Struktur dan pemecahan PCT.³

fragmen N terminal yaitu *aminoprocalcitonin* (57 asam amino), *calcitonin* (32 asam amino) yang terletak di pusat peptida, dan *calcitonin carboxyterminal peptide-1* (CC-1) atau *katacalcin* (21 asam amino) di ujung terminal karboksil (Gambar 2). Jalur ini secara kuat aktif dan dihasilkan hanya dalam getah *calcitonin*. Namun demikian, munculnya isyarat peptida memungkinkan PCT tersekresi secara utuh, sesudah glikosilasi oleh sel lainnya. Hal ini meningkatkan bukti bahwa PCT dan *calcitonin* sangat berbeda fungsi.^{4,13}

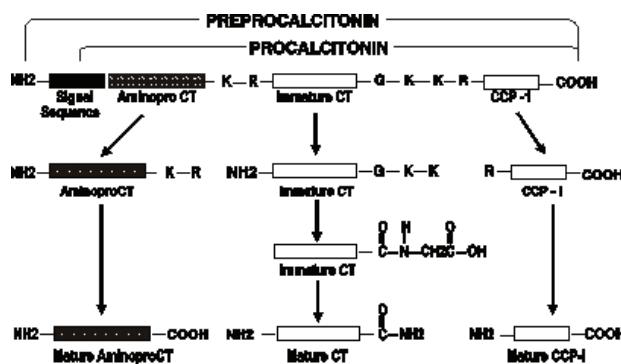
Transkrip kedua adalah yang dihubungkan secara berpilih (alternatif) ke isi ekson 1, 2, 3, 5, 6 dan menyandi gen *calcitonin* yang berhubungan dengan peptida, yang secara luas diekspresikan dalam saraf di dalam otak, pembuluh darah, dan usus. Hal ini bisa berperan dalam imunomodulasi, neurotransmisi dan kendali vaskularis.³

Waktu paruh PCT adalah 25 sampai 35 jam, secara signifikan tidak berubah pada gagal ginjal, oleh karena itu kepekatan serum dapat digunakan untuk tujuan diagnostik pada penderita yang fungsi ginjalnya rusak. Jaringan asal PCT belum jelas, meskipun ada data yang menyatakan bahwa makrofag aktif dan hepatosit kemungkinan merupakan tempat asalnya.^{1,4}

Peran biologis PCT yang tepat selama sepsis masih belum jelas. PCT merupakan satuan inflamasi selama sepsis akibat bakteri.¹⁴ Menurut¹ mortalitas hamster akibat sepsis peritoneal secara signifikan lebih tinggi dengan pemberian PCT dan menurun jika pengaruh PCT dinetralkan (imunoneutralisasi).¹ Studi lebih lanjut oleh Whang et al¹⁰ menunjukkan bahwa PCT mempengaruhi mortalitas ketika dimasukkan ke binatang pada keadaan sepsis dan tidak berpengaruh di binatang yang sehat, jelasnya bahwa PCT mungkin memainkan peran mediator sekunder dalam aksi inflamasi.

Induksi Plasma PCT

PCT diimbas (induksi) oleh endotoksin yang dihasilkan bakteri selama infeksi sistemik. Infeksi yang disebabkan protozoa, infeksi non-bakteri(virus)



Gambar 3. Proses postranslasi precursor Calcitonin.⁹

dan penyakit autoimun tidak menginduksi PCT. Kadar PCT muncul cepat dalam 2 jam setelah rangsangan, puncaknya setelah 12 sampai 48 jam dan secara perlahan menurun dalam 48 sampai 72 jam, sedangkan CRP tidak terdapat dalam 6 jam (Gambar 4). Seperti halnya CRP, IL6 juga tidak dapat membedakan secara jelas sumber inflamasi. Pada keadaan inflamasi akibat bakteri kadar PCT selalu > 2 ng/ml. Pada kasus akibat infeksi virus kadar PCT > 0,05 ng/ml tetapi biasanya < 1 ng/ml.¹⁵

Pada percobaan orang sehat, yang diberi dosis rendah secara intravenus endotoksin *Escherichia coli*, setelah 1 jam injeksi ia merasa sakit. Kemudian dalam 1 sampai 2 jam demam dan berkembang menggigil, kaku dan mialgia dalam waktu 1 sampai 3 jam. PCT tidak dapat ditemukan dalam plasma pada 2 jam pertama, tetapi secara tetap tertemukan setelah 4 jam, meningkat tajam pada 6 jam dan tetap tinggi selama 8 sampai 24 jam. Kadar plasma TNF- α meningkat secara tajam setelah 1 jam, puncaknya setelah 2 jam dan menurun ke garis dasar sesudah 6 jam. Kadar plasma IL-6 mencapai puncak pada 3 jam dan kembali ke garis dasar setelah 8 jam. Peningkatan plasma PCT terjadi secara singkat sesudah kadar sitokin mencapai puncak.¹⁵

Penelitian lain pada pemberian rhTNF- α dan *melphalan* melalui isolasi perfusi tungkai

menunjukkan hasil yang hampir sama, tetapi *melphalan* menunjukkan perubahan kecil. Lebih lanjut, kadar IL-6 dan IL-8 meningkat sesudah perfusi rhTNF- α dan mencapai puncak beberapa jam sesudah PCT. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar serum PCT secara langsung atau tidak langsung dibantu oleh sitokin rhTNF- α dan rhIL-6. *C-reactive protein* dan *Serum Amyloid A Protein* (SAA) tanggap terhadap rangsangan yang sama walaupun lebih lambat.³

Fungsi Imunologi

Pola produksi *procalcitonin* tampak mirip dengan beberapa komponen tangga sitokin, dan petanda aktivasi imunitas seluler yang menunjukkan bahwa ini merupakan pereaksi fase akut. Kadar *procalcitonin* dalam serum yang ditemukan sangat berhubungan dengan keparahan infeksi bakteri dan SIRS. Infeksi yang terjadi terbatas di organ tunggal tanpa ada tanggap sistemik reaksi inflamasi, kadar *procalcitonin* rendah atau sedang. Tampaknya proses inflamasi selain infeksi mendukung sekresi *procalcitonin*, tetapi menempati tangga sitokin yang terjadi pada sepsis dan proses inflamasi lain yang tidak diketahui.⁶

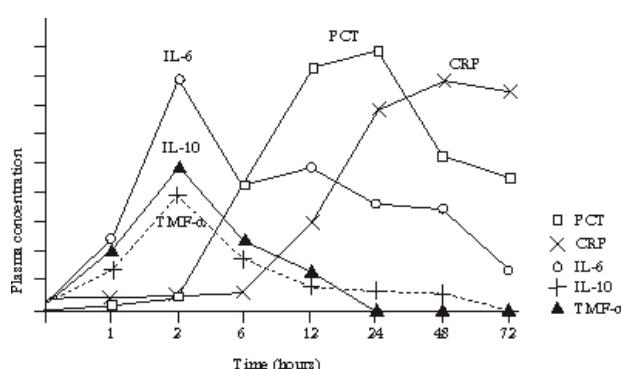
Fungsi PCT terhadap Sepsis

PCT menghambat prostaglandin dan sintesis tromboksan pada limfosit *in vitro* dan mengurangi hubungan stimulasi LPS terhadap produksi TNF pada kultur *whole blood*. Menurut Whicher *et al* pemberian rekombinan *human PCT* terhadap sepsis pada tupai menghasilkan peningkatan mortalitas yang berbanding terbalik dengan pemberian netralisasi antibodi. Kemungkinan PCT peran dalam fisiologi sepsis yang didukung oleh untaian (*sequensing homolog*) antara PCT dan sitokin seperti TNF, IL-6 dan *granulocyte colony-stimulating factor*.³

PCT sebagai Petanda Infeksi Penyakit Berat

PCT merupakan petanda diagnostik infeksi bakteri populasi anak. Kadar tinggi PCT di anak-anak berinfeksi bakteri berat juga didapat baik pada yang tidak menderita infeksi, infeksi lokal maupun infeksi virus. Kadar PCT dapat menurun bila ada tanggapan terapi antibiotika. Di neonatus, PCT merupakan petanda infeksi bakteri yang lebih akurat dibandingkan dengan protein C reaktif (CRP).^{1,16}

Mengikuti kerja terdahulu kelompok Assicot,³ data lain yang dipublikasikan mendukung catatan bahwa kadar serum PCT secara dramatis memuncak di penderita yang terinfeksi bakteri dan malaria, sedangkan pada sepsis akibat jamur hasilnya kurang meyakinkan.³ Namun demikian, ada juga laporan lain yang menyatakan sedikit atau tidak adanya peningkatan PCT pada penderita dengan penyebaran sepsis akibat jamur. Berbeda dengan infeksi bakteri



Gambar 4. Waktu dan kepekatan PCT, CRP dan sitokin setelah trauma bedah.¹

dan parasit, peningkatan PCT yang ringan terlihat pada infeksi virus. Kadar serum PCT dapat dikatakan sebagai suatu tanda untuk membedakan antara sepsis virus dan sepsis bakteri, khususnya di penderita dengan meningitis.^{1,17}

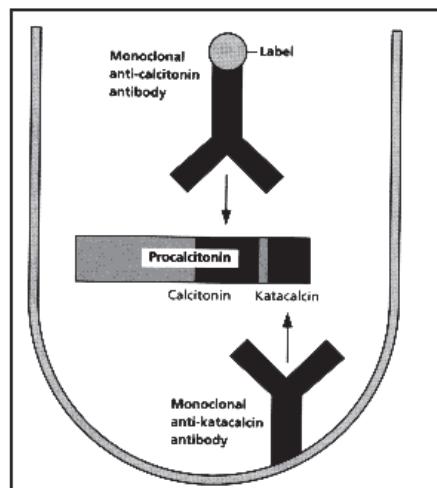
Didasari data yang telah dipublikasikan, terbukti bahwa baik infeksi bakteri maupun virus disertai dengan SIRS berkaitan dengan kadar PCT yang tinggi dibandingkan dengan infeksi virus dan infeksi bakteri yang bersifat lokal. Namun demikian, penderita yang mengalami infeksi lokal tanpa tanggap sistemik tidak menampakkan kadar serum PCT yang tinggi. Sebagai pembanding, penderita yang tidak mengalami perkembangan tanda *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) seperti penderita lanjut usia atau penderita malangizi (malnafisiensi) kemungkinan tidak menurunkan tanggap PCT yang bermakna, meskipun hal ini belum diuji. Ada juga data yang menunjukkan pada pengamatan bahwa puncak PCT lebih tinggi di meningitis bakteri positif Gram dari pada negatif Gram.^{10,18}

Nilai 5ng/ml di anak-anak, telah dilaporkan untuk mengenali sepsis bakteri yang bernilai peramalan positif dan negatif adalah 100% dan 82%, dibandingkan dengan protein C reaktif yang nilainya 90% dan 36%.¹

Procalcitonin dibandingkan dengan petanda inflamasi lain

Pada beberapa kajian dinyatakan bahwa PCT lebih sensitif dan spesifik untuk diagnosis infeksi dibandingkan dengan C reactive protein, IL-6 dan IL-8 pada berbagai situasi klinis.^{1,2,8,13} O'Connor *et al*,¹ meneliti penderita dewasa yang dirawat di unit perawatan intensif dengan suatu prediksi lama perawatan lebih 24 jam dan dibagi menurut diagnosisnya: tanpa infeksi (SIRS dan infeksi), SIRS dan tanpa infeksi, sepsis, sepsis berat, dan syok sepsis. Pada penghalangan (*cut off*) 1,0 ng/ml, kadar PCT secara bermakna meningkat di penderita dengan sepsis, sepsis berat dan syok sepsis dibandingkan dengan penderita tanpa SIRS atau infeksi. PCT merupakan variabel uji laboratorium yang paling tepat betul untuk diagnosis infeksi dengan sensitifitas 89%, spesifitas 94%, nilai peramalan negatif 90% dan nilai peramalan positif 94%.

Penurunan yang lambat atau tidak adanya penurunan kadar PCT selama 48 jam sesudah rawat inap berkaitan dengan hasil pemeriksaan yang buruk. Pada kasus dengan kematian, kadar serum PCT tidak pernah < 1,1 ng/ml.^{3,4} Namun demikian, jelas bahwa SIRS oleh sebab apapun, berhubungan dengan peningkatan kadar PCT yang berkaitan dengan keparahan tanggap sistemik.¹⁷



Gambar 5. Skema pemeriksaan PCT dengan imunoluminometrik asai.¹⁸

Pemeriksaan serum procalcitonin

PCT diukur pada serum dengan menggunakan pemeriksaan imunoluminometrik. Pemeriksaan menggunakan dua antibodi monoklonal antigen-spesifik, satu diarahkan ke *calcitonin* (menggunakan label *luminescence*) dan lainnya ke *katacalcin* (Gambar 4). Batas untuk mengetahui pemeriksaan adalah 0,1 ng/ml dan koefisien variasinya 5 sampai 10% dengan rentang 1 sampai 1000 ng/ml. Pemeriksaan juga tidak dipengaruhi antibiotika, sedatif dan agen vasoaktif yang secara umum digunakan di dalam unit perawatan intensif.¹⁸

Aspek praktis penentuan PCT di laboratorium²

Bahan sample: serum atau plasma

Stabilitas *in vitro*:

pada suhu kamar (mengalami penguraian/dekomposisi setelah 24 jam 10 %),
pada suhu -20° C stabil selama 1 bulan,
pada keadaan beku atau cair siklus 3 kali PCT sample menurun 3 %.

Waktu paruh *in vivo*: kira-kira 24 jam

Pengukuran PCT untuk memantau penderita: minimum satu kali sehari.

Penafsiran (Interpretasi) PCT (pascabedah, bebas sepsis dan pasca-awal pengobatan antibiotika): bila 50% PCT menurun menunjukkan keberhasilan pengobatan, tetapi bila tetap atau kadar PCT meningkat tidak ada perubahan dengan pengobatan berarti penyakit memburuk.

Penafsiran (Interpretasi) PCT sesudah pemantauan penyakit infeksi dengan risiko tinggi (pascatransplantasi atau politrauma): bukan komplikasi infeksi kadar PCT rendah atau menurun dari kadar yang tinggi (sesudah beberapa hari pascabedah). Bila kadar PCT tetap tinggi atau kadar PCT meningkat merupakan petunjuk ada komplikasi.

Tabel 3. Daftar rujukan kadar PCT di beberapa keadaan inflamasi.¹⁸

Kondisi penderita	Kadar PCT (ng/ml)
Normal	< 0,5
Imflamasi kronik dan penyakit autoimun	< 0,5
Infeksi virus	< 0,5
Infeksi lokal s.d berat	< 0,5
SIRS, multipel trauma, luka bakar	0,5–2
Infeksi berat, sepsis, kegagalan beberapa organ (<i>multiple organ failure</i>)	> 2 (paling sering 10–100)

O'Connor *et al*¹ mendemonstrasikan bahwa pembekuan (*freezing*) dan pencairan (*thawing cycles*) tidak berpengaruh pada kepekatan PCT. Sesudah penyimpanan plasma selama 24 jam pada suhu ruang, akan kehilangan kepekatan PCT sampai 12,4% dan 6,3% pada suhu 4°C. Untuk pemeriksaan ini hanya dibutuhkan 20 ul sampel serum atau plasma. Kepekatan PCT yang berasal sampel dari darah arteri atau vena tidak berbeda, paling baik menggunakan plasma EDTA. Sampel disimpan pada suhu ruang dan harus diperiksa dalam waktu 4 jam pascapengumpulan. Penggunaan antikoagulan litium heparin akan menghasilkan perbedaan serum (7,6% lebih tinggi). Pada penelitian lain ketelitian yang baik ditemukan koefisien variasi (CV) antar pemeriksaan

Tabel 4. Gangguan pengobatan dalam menentukan PCT^{2,19}

Pengobatan	Reaksi silang (%)
Antimikroba	
Imipenem	<1 × 10 ⁻⁴
Cefotaxime	<4 × 10 ⁻⁴
Vancomycin	<1 × 10 ⁻⁴
Obat Vasoaktif	
Dopamine	<1 × 10 ⁻⁴
Noradrenaline	<2 × 10 ⁻⁴
Dobutamine	<5 × 10 ⁻⁴
Lain-lain	
Fentanyl	<1 × 10 ⁻²
Heparin	100 IU tanpa pengaruh
Furosemid	<1 × 10 ⁻⁴

bervariasi antara 7,2% pada kepekatan serum PCT 1,2 ng/ml dan 3,2% pada kepekatan 52 ng/ml]. Pada pengamatan kepekatan PCT tidak dipengaruhi oleh haemoglobin, bilirubin ataupun trigliserida (kecuali pada kasus haemolis berat).³

Kadar PCT kemungkinan juga meningkat selama 24 jam pertama kehidupan. Penderita dengan *carcinoma C-cell* tiroid dan sel kecil kanker paru juga dilaporkan mempunyai peningkatan kepekatan serum PCT.¹⁵

SIMPULAN

Procalcitonin merupakan prohormon *calcitonin*, mengandung 3 fragmen, yaitu: a. fragmen N terminal *aminoprocalcitonin* (57 asam amino), b. *calcitonin* (32 asam amino) terletak pada pusat peptida, dan c. *calcitonin carboxyterminal peptide-1* (CC-1) atau katacalcin (21 asam amino) pada ujung terminal karboksil.

PCT sebagai petanda infeksi menampilkan siasat baru dalam mendiagnosis sepsis. PCT secara umum memberikan sensitivitas dan spesifitas lebih baik daripada CRP untuk mendiagnosis infeksi dan merupakan petunjuk prognostik yang lebih baik dibandingkan dengan CRP. Setelah rangsangan bakteri, kadar PCT meningkat lebih cepat dibandingkan dengan CRP.

Kegunaan pengukuran serum PCT sebagai petanda infeksi bisa diringkas sebagai berikut:

- 1) PCT dapat membedakan antara infeksi dan non infeksi pada SIRS,
- 2) PCT dapat membedakan antara sepsis bakteri dan virus,
- 3) Cut off PCT memberikan sensitivitas dan spesifitas optimum untuk mendiagnosis infeksi beragam dengan keadaan yang berbeda,
- 4) Pengaruh obat antimikroba, vasoaktif dll. terhadap PCT sangat rendah.

Pada infeksi lokal, tidak ada peningkatan kadar PCT, penurunan yang tajam kadar PCT terhadap terapi antibiotika tidak secara langsung menyatakan penghilangan infeksi, tetapi semata-mata merupakan tanggap sistemik yang terkendali.

PCT diukur dalam serum menggunakan pemeriksaan imunoluminometrik. Pemeriksaan menggunakan dua antibodi monoklonal antigen-spesifik yang berdaya lacak pemeriksaan 0,1 ng/ml. Pada orang sehat kadar PCT < 0,1 mg/ml dan meningkat pada penderita yang terinfeksi bakteri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Infection control: Basic concepts and practices, 2nd Ed, <http://www.heific.org/oldsite/Manual/toc.htm>, (accessed Mei, 2006).
2. O'Connor EO., Venkatesh B., Lipman J., Mashongonyika C., Hall J., : Procalcitonin in Critical Illness. Crit Care Res, 2001, 3:236–43.
3. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C., High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet, 1993, 41:515–18.
4. Whicher J., Bienvenu J., Monneret G., : Procalcitonin as an acute phase markers. Ann Clin Biochem, 2001, 38:483–93.
5. Meisner M., Tschaikowsky K., Palmaers T.,: Comparison of PCT and CRP Plasma Concentrations at different SOFA scores during the course of Sepsis and MODS. Critical Care, 1999, 3(1):45-9.
6. Hatherill M., Tibby SM., Sykes K., Turner C., Murdoch.,: Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. Arch Dis Child, 1999, 81:417–21.
7. Chan YL., Tseng CP., Tsay PK.,: Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an Observational Study. Critical Care, 2004, 8(1):12–20.
8. McPhee SJ., Lingappa VR., Ganong WF., : Pathophysiology of Disease An Introduction to Clinical Medicine, 4th Ed. New York, Lange Medical Books Mc Graw-Hill, 2003, 83–7.
9. Shafiq N., Malhotra S., Bhasin DK., Rana S., Siddhu S., Pandhi P., : Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a petanda of the severity of acute pancreatitis : A Meta Analytic Approach. J Pancreas, 2005, 6(2):231–7.
10. Whang KT., Steinwald PM., White JC., Nylen ES., Snider RH., Simon GL., Goldberg RL., Becker KL.,: Serum calcitonin precursor in sepsis and systemic inflammation. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(9):3296–302.
11. Ittner L., Born W., Rau B., Steinbach G., Fischer JA., : Circulating procalcitonin and cleavage products in septicaemia compared with medullary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol, 2002, 147: 727–31.
12. Kiriyama Y., Nomura Y., Tokomitsu Y.,: Calcitonin gene expression induced by lipopolysaccharide in the rat pituitary. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 1380–4.
13. Becker KL., Nyle ES., White JC., Muller B., Snider RH.,: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(4): 1512–25.
14. Harbarth S., Holeckova K., Pittet D., Froidevaux C., : Diagnostic value of Procalcitonin, Interleukine-6 and IL 8 in Critically III Patients Admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 160:396–402.
15. Bohuon C.,: Biochemistry of the calcitonin gene: Discovery of Procalcitonin as a remarkable marker of bacterial diseases, new data and trends, 2002, 2–3.
16. Dandona P., Nix D., Wilson MF., Aljada A., Love J., Assicot M., Bohuon C.,: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects journal. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(5): 1605–8.
17. Delevaux I., Andre M., Colombier M., Albuisson E., Meylheuc F., Bégué RJ., Piette JC.,: Can Calcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? Ann Rheuma Dis, 2003, 62: 337–40.
18. Leclerc F., Leteurtre S., Noizet O., Dorkenoo A., Sadik A., Cremer R., Fourier C.,: Procalcitonin as a prognostic marker in children with meningococcal septic shock. Arch Dis Child, 2002, 87:450.
19. Immunoluminometric assay (ILMA) for the determination of PCT in human Serum and Plasma. BRAHMS-LIA PCT. Diambil dari <http://www.Ids-direct.com/downloads/DB-54.1.pdf>. (accessed July 26, 2006).