



DPK PPNI FIK UMSBY



Perbedaan Kadar Prokalsitonin Pada Anak Sepsis Dan Sepsis Berat Berusia 3 – 36 Bulan

Maria Atik Wijayanti ¹, Irene Ratridewi ¹

¹ Departemen Ilmu Kesehatan Anak Universitas Brawijaya/RSUD Saiful Anwar Malang, Indonesia

INFORMASI

Korespondensi:

mariawijayanti81@gmail.com



Keywords:

Sepsis, Severe Sepsis,
Procalcitonin

ABSTRACT

Objective: Sepsis is one of the causes of high morbidity, mortality and length of hospitalization, especially infants. The incidence of severe sepsis in children is estimated at 40,000 cases per year, with 10-15% of progressing to septic shock. The clinical diagnosis of sepsis is difficult because of the nonspecific signs and symptoms, such as fever.

Methods: Design research is pre experiment with case control descriptive analytic for procalcitonin in severe sepsis and sepsis. There are 40 children aged 3-36 months with sepsis and severe sepsis. Data were analyzed statistically using normality test is then followed by different test independent test samples. Results: The results showed a significant difference between the levels of procalcitonin in sepsis patients as compared to the levels of procalcitonin in patients with severe sepsis.

Conclusion: The maximum procalcitonin at patients diagnosed with sepsis 290 ng / ml. The maximum procalcitonin at patients diagnosed with severe sepsis 443 ng / ml. there was significant difference between the levels of procalcitonin in sepsis patients as compared to the levels of procalcitonin in patients with severe sepsis with p-value = 0.000 (p<0.05)

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan salah satu penyebab tingginya morbiditas, mortalitas dan lama rawat inap, terutama pada bayi (Amanda, 2007). Oleh karena itu, sepsis merupakan kegawatdaruratan medis yang memerlukan penanganan segera untuk menurunkan angka kematian. Meskipun kemajuan penggunaan antimikroba telah berkembang pesat, kematian akibat sepsis masih cukup tinggi. Di Amerika Serikat, sepsis merupakan penyebab utama kematian pada anak usia 13 tahun lebih dari 1 tahun. (Martin, 2003). Insiden dan mortalitas pada anak yang lebih muda akibat sepsis bahkan lebih tinggi, angka kematian bayi prematur dapat mencapai 50%. (Sudarmo, 2012).

Di Amerika Serikat teridentifikasi 192.980 kasus pada tahun 2001 dengan estimasi nasional 751.000 kasus (3,0 kasus per 1000 penduduk dan output 2.26.100 kasus per rumah sakit). Kematian akibat sepsis 28,6% atau 215.000 kematian secara nasional, dan juga meningkat seiring bertambahnya usia, yang terjadi sekitar 10% pada anak-anak dan 38,4% pada mereka yang berusia >85 tahun. Sepertiga kasus sepsis terjadi pada masa neonatus (di bawah 30 hari), sedangkan setengahnya terjadi pada anak usia 1 tahun. (Carcilo, 2002). Di Indonesia sendiri belum diketahui jumlah kasus sepsis. Diagnosis klinis sepsis sulit karena tanda dan gejala yang tidak spesifik, seperti demam. Infeksi bakteri demam yang mengarah berbeda menurut usia. Demam pada bayi usia <28 hari tampaknya dianggap toksik, dan diberikan antibiotik karena sepsis. Bayi demam usia 3-36 bulan terbagi menjadi 2 kelompok suhu di bawah 39°C dan kelompok suhu di atas 39°C. Untuk suhu di bawah 39°C hanya perlu observasi sedangkan suhu di atas 39°C ada dua opsi observasi dan tes darah berikutnya 24 sampai 48 jam, sedangkan opsi kedua dilakukan tes darah rutin, dan kultur. Sedangkan usia 3 tahun sudah dapat memberikan gejala klinis yang jelas, sehingga dapat diketahui penyebab demamnya. (Amanda, 2007).

Demam pada usia <28 hari akan menyulitkan dokter, karena 75% penderita infeksi bakteri tetap dalam keadaan baik selama pemeriksaan klinik. Bayi demam usia 2-36 bulan melihat klinik yang terletak di daerah 'abu-abu' antara demam yang berarti infeksi bakteri serius pada bayi muda (di bawah 2 bulan) dan demam tidak ditemukan sumber infeksi yang jelas. (Soegeng, 2010). Pemeriksaan kultur darah yang positif masih memungkinkan adanya kontaminasi, dan hasil kultur darah yang negatif tidak menutup kemungkinan tidak adanya infeksi. Penundaan terapi syok septik yang

tepat setiap jam dapat meningkatkan mortalitas sebesar 7,6%. (Dellinger, 2008). Saat ini telah dikembangkan penanda diagnostik untuk infeksi yang berguna sebagai indikator sepsis. Beberapa penelitian menunjukkan beberapa penanda dapat berguna untuk mengetahui sepsis secara dini dan dapat segera memulai terapi penyebab sehingga sepsis segera teratasi. (Kibe, 2011).

Biomarker sepsis prokalsitonin (PCT) adalah salah satu yang paling baru digunakan secara luas. Beberapa penelitian telah meneliti potensi prokalsitonin untuk diagnosis dan pengelolaan infeksi lokal dan sistemik. Diperoleh dari beberapa hasil yang diteliti, prokalsitonin lebih spesifik dibandingkan dari penanda lain untuk infeksi bakteri, dengan peningkatan kadar PCT pada awal infeksi dan turun dengan cepat setelah proses infeksi selesai. (Jiri, 2015). Pada infeksi bakteri dan sepsis, peningkatan kadar prokalsitonin mencapai 20-200 ng/ml dan berhubungan dengan beratnya sepsis. Pada saat penderita infeksi bakteri setelah dilakukan tindakan tiroidektomi, kadar PCT tetap tinggi hal ini menandakan adanya sintesis PCT di tempat lain, kemungkinan jantung atau monosit berespon terhadap sitokin IL-6 dan TNF- α . PCT meningkat 6 jam setelah stimulus dan kemudian kadarnya menurun 12 dan 48 jam setelahnya dan menurun ketika stimulus tidak diperoleh. (Paterson, 2000). Pada orang dewasa sehat kadar PCT rendah, sedangkan pada infeksi sistemik seperti sepsis, kadar PCT dapat meningkat setidaknya 0,5 hingga 2 ng/ml dan sering dapat meningkat hingga di atas 10 ng/ml. Tingkat keparahan yang tinggi dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. (Schuetz, 2009). Namun penelitian tentang hubungan PCT dengan sepsis dan sepsis berat pada anak usia 3-36 bulan belum dilakukan penelitian

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *experiment* dengan menggunakan pendekatan *case control* yang dilakukan pada tahun 2016. Variabel independen dalam penelitian ini adalah kadar prokalsitonin, dan variabel dependen adalah sepsis dan sepsis berat. Jumlah sampel penelitian ini sebanyak 40 responden.

HASIL

Hasil penelitian ini disajikan karakteristik subyek sepsis. Tabel 1 diperoleh hasil dari sampel terbesar kelompok umur 3 bulan sampai dengan 12 bulan. Nilai PCT dibawah 200 ng/ml berjumlah 20 sampel dan diatas 200 ng/ml berjumlah 20 sampel. Fokus infeksi terbanyak adalah ISPA (21 pasien), diikuti infeksi saluran cerna (10 pasien) dan sistem saraf pusat (9 pasien). Kultur darah positif kuman

terdapat pada 18 pasien dengan 14 spesimen dari pasien sepsis berat dan 4 spesimen berasal dari pasien sepsis.

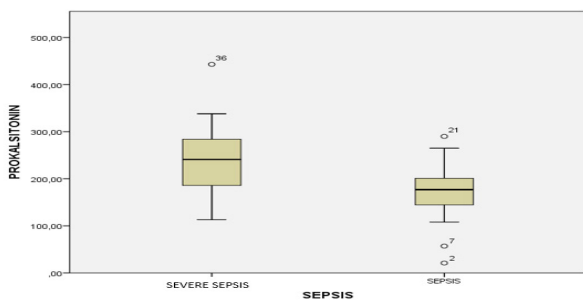
Tabel 1. Karakteristik Subyek Sepsis

Karakteristik	Parameter	Sepsis berat	Sepsis
Usia	3-12 bulan	16	15
	13-24 bulan	1	4
	25-36 bulan	3	1
Focus infeksi	System pernafasan	10	11
	CNS	3	6
	Gastro Intestinal	7	3
Procalcitonin	<200 ng/ml	5	15
	>200 ng/ml	15	5
Kultur darah	Positif	14	4
	Negative	6	16

Tabel 2. Karakteristik sampel dengan kultur darah positif

Karakteristik	Parameter	Sepsis berat	Sepsis
Usia	3-12 bulan	12	4
	13-24 bulan	1	0
	25-36 bulan	1	0
Focus infeksi	System pernafasan	8	2
	CNS	2	0
	Gastro Intestinal	4	2
Procalcitonin	<200 ng/ml	3	2
	>200 ng/ml	11	2

Pada Tabel 5.2 karakteristik sampel dengan hasil kultur darah positif didapatkan dari sampel terbanyak kelompok umur 3 bulan sampai dengan 12 bulan. Nilai PCT di bawah 200 ng/ml sampel berjumlah 5 terdiri dari 3 sepsis berat dan 2 sepsis, dan di atas 200 ng/ml berjumlah 14 yang terdiri dari 11 sampel sepsis berat dan 2 sepsis. Fokus infeksi terbanyak adalah infeksi saluran pernafasan umum (11 pasien), diikuti infeksi sistem saraf pusat (6 pasien) dan infeksi saluran cerna (2 pasien).



Gambar 1. Perbedaan procalcitonin anak dengan sepsis berat dan sepsis

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini menggunakan 20 sampel anak sepsis dan sepsis berat dengan jumlah 20 anak usia 3 bulan sampai 36 bulan. Penelitian yang dilakukan oleh Denise membagi demam dibagi menjadi tiga kelompok usia kurang dari 28 hari, usia 3-36 bulan dan usia diatas 3 tahun. (Munford, 2012). Banyak penelitian sebelumnya yang menggunakan usia <28 hari usia >3 tahun, dan masih jarang dilakukan pada usia 3-36 bulan. Penelitian yang dilakukan Borja Gomez pada tahun 2012 melakukan penelitian pada bayi usia < 3 bulan sebanyak 1112 sampel dengan diagnosis klinis demam dan infeksi bakteri berat. (Simon, 2004). Kemudian dilakukan pemeriksaan PCT dan kultur darah, didapatkan kadar PCT lebih tinggi dibandingkan tanpa infeksi bakteri berat dengan sensitivitas 94% dan spesifisitas 87%. Data penelitian mengilustrasikan karakteristik sampel yang diduga sepsis. Kami mendapatkan sebagian besar subyek berusia 3 bulan hingga 12 bulan. Berdasarkan studi

epidemiologi di US didapatkan angka kejadian sepsis 0.56 kasus per 1000 penduduk per tahun. Insiden tertinggi terjadi pada usia <1 tahun (5.16 per 1000), terutama pada bayi dengan berat badan lahir rendah dan insiden terendah terjadi pada anak usia 10-14 tahun (0,20 per 1.000 anak).

Fokus infeksi tersering adalah infeksi pernafasan (21 pasien), infeksi saluran cerna (10 pasien) dan sistem saraf pusat (9 pasien). Watson Research yang dilakukan di Amerika Serikat setengah dari anak-anak yang didiagnosis dengan sepsis memiliki penyakit penyerta. Mereka dibagi berdasarkan kelompok umur, pada usia 1-9 tahun penyakit penyerta terbanyak 12,4% neuromuskuler, kardiovaskular 11,1% dan sistem pernafasan 10,5%. Sedangkan untuk bayi di bawah usia 1 bulan penyebab paling umum 19% sistem pernafasan, kardiovaskular 17,1%, penyakit paru-paru kronis yang berhubungan dengan prematuritas 16,5%, malformasi 15% masalah jantung. Sucilathangam, (2012).

Dari 20 pasien yang didiagnosis sepsis memiliki nilai median PCT 172 ng/ml, nilai median 177 ng/ml, kadar PCT minimal 21 ng/ml dan kadar PCT maksimal 290 ng/ml. Sedangkan pada 20 pasien dengan diagnosis sepsis berat nilai rata-rata PCT 239,4 ng/ml, nilai median 241 ng/ml, kadar PCT minimal 113 ng/ml dan kadar PCT maksimal 443 ng/ml. Penelitian lebih lanjut oleh Whang et al menunjukkan bahwa kondisi PCT mempengaruhi mortalitas pada sepsis dan tidak berpengaruh pada kondisi sehat, diduga PCT berperan sekunder sebagai mediator inflamasi.

Kadar PCT muncul dengan cepat dalam 2 jam setelah stimulasi, puncaknya setelah 12 hingga 48 jam dan perlahan menurun dalam 48 hingga 72 jam. PCT adalah prohormon homeostasis hormon kalsitonin. Dengan tidak adanya infeksi dihasilkan oleh sel neuroendokrin C medula kelenjar tiroid. (Terrin, 2012). Kadar normal PCT sangat rendah yaitu <0,05 ng/ml, namun jika terjadi infeksi bakteri menginduksi peningkatan konsentrasi PCT untuk dinding sel bakteri LPS endotoksin dan respon tubuh manusia untuk merangsang pelepasan PCT melalui sitokin seperti IL1 b, TNF- α , dan IL-6 sehingga peningkatan PCT berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi bakteri. (Thibodeau, 2014).

Dari hasil uji beda sampel independent test antara PCT dan sepsis menunjukkan bermakna dengan nilai $p < 0,05$, hal ini menunjukkan bila kadar PCT tinggi menunjukkan kondisi sepsis berat meningkat. Menurut Brunkhorst et al kadar PCT berbeda antara

sepsis, sepsis berat dan syok septik pada pasien saat awal masuk ICU. (Silveira, 2010). Penelitian Alhusain et al menyatakan PCT merupakan indikator yang baik pada sepsis berat dan syok septik. Nilai PCT 5 ng / mL pada anak-anak dilaporkan sebagai penanda sepsis bakteri dengan nilai prediktif positif dan nilai prediktif negatif 100% dan 80%, dibandingkan dengan nilai protein C-reaktif sebesar 90% dan 36%. (Reinhart, 2006).

Dalam penelitian JANA 2009 yang menyimpulkan peningkatan kadar PCT pada pasien sepsis > 10 NG / ML, sementara riset yang melakukan riset HIDEKS PCS dengan pasien sepsis > 10 NG / ML, sementara riset yang melakukan penelitian pada pasien sepsis > 10 NG / ML, sementara riset hideks persial dan rekod parsial dengan sepsis > 10 NG / ML. 2 ng / ml. Studi Guven juga menemukan peningkatan PCT pada awal penyakit menunjukkan kemungkinan terjadinya sepsis. (Nakamura, 2013). Kami juga tidak dapat mengesampingkan penyebab infeksi karena jamur atau virus, karena stimulasi PCT itu sendiri, respon peradangan pada pasien dengan infeksi bakteri sistemik atau syok septik, dan peningkatan PCT juga dapat disebabkan oleh infeksi jamur atau virus.

Penelitian PCT pada infeksi jamur oleh Montagna tahun 2011 didapatkan hasil peningkatan kadar PCT > 0,5 ng/ml pada 4 kasus pasien yang dirawat di NICU bayi yang penyebabnya *Candida albicans* atau *Candida parapsilosis*. (Gardner, 2009). Research Park 2014 retrospektif pada 269 neonatus suspek sepsis pada PCT serum sebagai penanda diagnostik sepsis neonatorum, didapatkan kadar PCT pada pasien kelompok sepsis yang terbukti $\pm 56,27$ ng/ml, kemungkinan sepsis $\pm 15,64$ ng/ml. (In, 2014).

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar PCT yang signifikan pada pasien sepsis dan sepsis berat umur 3-36 bulan. Kadar PCT pasien sepsis berat lebih tinggi dibandingkan pasien dengan sepsis

SARAN

Diperlukan jumlah sampel yang lebih banyak serta metode penelitian yang lebih baik terutama dalam pengendalian faktor perancu baik melalui kriteria inklusi eksklusi dan secara statistik. Diperlukan penelitian lebih lanjut yang menghubungkan PCT dengan biomarker sepsis yang lain untuk mengetahui lebih dini sepsis dan dapat ditatalaksana lebih cepat sehingga morbiditas dan mortalitas dapat dikurangi

DAFTAR PUSTAKA

- Amanda P, Magdy W. (2007). Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatrics international*. 49:31-35.
- Carcillo JA, Fields AI. (2002). Clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 30:1365-78.
- Dellinger P, Levy M, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, et al. (2008). Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive care Med*. 34:17-60.
- Gardner SL. (2009). Sepsis in the Neonate. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 21:121-141
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Ped Critical Care Medical*.;6:2-8.
- IDAI. (2014). *Penanganan Demam Pada Anak*. IDAI JATIM 10-14.
- In Ho Park MD, Seung Hyun Lee MD, Seung TY MD. (2014). Serum procalcitonin as a diagnostic marker neonatal sepsis. *Korean J paedtric*;57(10):451-566.
- Jiri Z, Martin V. (2015). Procalcitonin biomarker kinetics to predict multiorgan dysfunction syndrome in children with sepsis and systematic inflammatory response syndrome. *Iran Journal Pediatri* 25(1):e324.
- Jose R, Fernanda de C, Rossano C, Sandra M, Cilmery S, Marcos A et al. (2007). Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Journal de Pediatria* vol 83;4: 323-328.
- Kibe S, Adams K and Gavin Barlow G. (2011). Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother*. 66(2):ii33-ii40.
- Lidia Decembrino, Mara De amici, Margherita Pozzi, Annalisa DE Silvestri, Mauro stronati (2015). Serum calprotectin : a potential biomarker for neonatal sepsis. *Journal of Hindawi Immunolog*. 147973.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*; 348:1546-54.
- Munford RS. (2012). Severe Sepsis and Septic Shock: Introduction. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Lameson JL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition. New York: McGraw-Hill.
- Nakamura Misa, Kono R, Nomura S, Utsunomiya H. (2013). Procalcitonin: Mysterious protein in sepsis. *Journal of basic and clinical medicine*. 7-11.
- Paterson RL, Webster NR. (2000). Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *JR.Coll. Surg. Edinb*; 45:178-82.
- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. (2006). Markers for Sepsis Diagnosis: What Is Useful. *Crit Care Clin*; 22:503-519.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345:1368-77
- Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. (2009). Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections. *Swiss Med Wkly*. 139(23-24):318-326.
- Soedarmo, SSP, Garna, H., Hadinegoro, SRS., Safari, H.I., (2012). *Sepsis dan Syok Septik dalam Buku Ajar Infeksi Pediatri Tropis*. Edisi Kedua. Cetakan ke-3. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Balai Penerbit IDAI Jakarta.
- Soegeng S, Yulia. (2010). *Tatalaksana Muktabahir Kasus demam pada anak*. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Balai penerbit IDAI Jatim. 1-12.
- Silveira RC, Giacomini C, and Procianoy RS. (2010). Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 22(3):280-290.
- Simon Liliana, Gauvin France, Amre DK, Louis PS. 2004 Serum Procalcitonin and C-reactive Protein Levels as Markers of Bacterial infection : A systematic review and meta-analysis. *Clinical Inf disease* ;39:206-17.
- Sucilathangam, Amuthalavalli, Velvizhi, Ashhabegum M.A, Jeyamurugan T, Palaniappan. (2012). Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing procalcitonin and c-reactive protein. *Journal of clin and diagnostic research* vol 6(4):627-631.
- Terrin G, Passariello A, Manguso F, Sucilathangam, Amuthalavalli, Velvizhi, Ashhabegum M.A, Jeyamurugan T, Palaniappan. (2012). Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing procalcitonin and c-reactive protein. *journal of clin and diagnostic research* vol 6(4):627-631.
- Thibodeau G, Joyal J, and Lacroix J. (2014). Management of neonatal sepsis in term newborns. *Prime Reports*. 6(67):1-8.