

HUBUNGAN PROCALCITONIN DAN GAMBARAN MORFOLOGI LEUKOSIT PADA INFEKSI BAKTERIAL

Fenty, Dita Maria Virginia

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

Abstract: Bacterial sepsis increases morbidity and mortality in all ages. Early detection has been shown to be crucial for the improved outcome of patients with sepsis. Till now there is no routine test for screening. Procalcitonin and morphology of leukocytes are biomarkers of bacterial sepsis. The aim of this study was to determine the relationship between procalcitonin and morphology of leukocytes as marker in bacterial infection. This study was analytical observational with cross sectional design and data collected prospectively. This study measured simultaneously the value of procalcitonin and morphology of leukocytes examination in patients with suspected bacterial infection in hospital X of Yogyakarta. Data were analysed by statistics. The results showed immature granulocytes and vacuolization of neutrophils in the leukocytes morphology has a significant correlation with level of procalcitonin.

Keywords: bacterial infection, procalcitonin, morphology of leukocytes

1. Pendahuluan

Sepsis bakterial merupakan kondisi respon sistemik terhadap infeksi oleh agen mikrobial bakterial yang akan mengikutsertakan mediator proinflamatori seperti TNF- α dan IL-6 (James *et al.*, 2010, Jin&Khan, 2010). Penegakan diagnosis awal yang lebih cepat pada keadaan sepsis dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas serta ketepatan pemberian antibiotik. Berikut merupakan beberapa penanda sepsis karena infeksi bakterial seperti kultur darah, procalsitonin (PCT), C-reactive protein, IL-6, parameter hemogram dan gambaran morfologi leukosit (Rowther *et al.*, 2009, Khair *et al.*, 2010).

Dari berbagai marker infeksi bakterial, PCT merupakan penanda spesifik infeksi bakterial berat dan dapat membedakan antara sepsis dengan SIRS (*systemic inflammatory respons syndromes*) (Pangalila, 2014). Procalcitonin (PCT) merupakan prekursor hormon calcitonin yang terdapat pada sel C kelenjar tiroidal dan pada sel neurohormon ekstratiroidal. Pada saat awal terjadinya sepsis akan terjadi peningkatan konsentrasi PCT dan peningkatan tersebut hanya terjadi pada infeksi yang disebabkan oleh bakterial bukan oleh virus. Pada kondisi normal tanpa ada infeksi, PCT hanya terdapat pada sel C di kelenjar tiroid, namun pada

saat terjadi infeksi bakterial akan terjadi peningkatan konsentrasi PCT. Hal ini terjadi karena bila tidak terjadi infeksi transkripsi CALC-I gen dari ekstratiroidal akan ditekan. Saat terjadi infeksi bakterial, ion CALC-I gen dari CT-RNA messenger akan diekspresikan dari berbagai sel neuroendokrine ekstratiroidal (jaringan parenkim) di dalam tubuh sehingga seluruh molekul PCT akan menyebar secara sistemik (Linscheid *et al.*, 2003, Christ-Crain and Muller, 2007).

Konsentrasi PCT pada subjek sehat kurang dari 0,5 $\mu\text{g/L}$ dan akan meningkat sampai dengan 100 $\mu\text{g/L}$ selama infeksi bakterial akut, parasit, dan atau jamur yang disertai dengan manifestasi sistemik, bahkan bila tidak terdapat kelenjar tiroid. Hal ini mendukung pernyataan sebelumnya bahwa pada saat terjadi inflamasi, PCT juga akan diproduksi oleh sel ekstratiroidal (Reinhart, Karzai, and Meisner, 2000). Salah satu keuntungan PCT yaitu spesifik terhadap endotoxin bakterial sehingga konsentrasi PCT tidak akan meningkat apabila terjadi infeksi oleh virus. Hal ini berarti PCT dapat membedakan apakah pasien terinfeksi bakterial atau virus (Rowther *et al.*, 2009).

Pengukuran PCT juga bermanfaat dalam efisiensi penggunaan antibiotik yang dapat dilihat dari menurunnya masa tinggal di rumah sakit.

Pemeriksaan konsentrasi PCT dari hari ke hari digunakan sebagai dasar untuk memulai dan atau pemberhentian terapi antibiotik (Bouadma *et al.*, 2010). Penelitian Uzzan *et al.* (2006) menunjukkan PCT memiliki rentang sensitivitas 42% - 100% dan rentang spesifikasi 48% - 100% dimana hasil ini lebih baik daripada CRP (*C reactive protein*). Namun pengukuran PCT untuk penegakan diagnosis dan monitoring terapi sering tidak dilakukan, dikarenakan oleh harga pemeriksaan yang relatif mahal dibandingkan jenis pemeriksaan lain dan tidak semua fasilitas pelayanan kesehatan dapat menyediakan pemeriksaan PCT.

Kultur darah sebagai *gold standar* identifikasi sepsis bakterial membutuhkan waktu yang lama

dan tingkat kepositifannya rendah. Parameter sederhana seperti gambaran morfologi lekosit dapat digunakan untuk screening adanya infeksi bakteri. Gangguan leukosit umumnya terjadi pada pasien sepsis, faktanya satu dari empat kriteria SIRS yang akan berkembang menjadi sepsis menyebutkan ditemukan > 10% neutrofil immature (Eremin & Sewell, 2011). Berbagai penelitian menyatakan adanya korelasi antara vakuolisasi netrofil dan bakteriemia. Vakuolisasi sitoplasma granulosit yang lebih dari sepuluh persen sering ditemukan dalam sepsis (Martin *et al.*, 1998). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara PCT dan gambaran morfologi lekosit sebagai penanda adanya infeksi bakteri dalam tubuh.

Tabel 1. Karakteristik Pasien *Suspect Sepsis* di RS “X”

Karakteristik	n (%)	Median (minimum-maksimum)
Usia		
<12 tahun	6	55 (0,12 – 89)
1.20. tahun	3	
20-40 tahun	2	
40-60 tahun	8	
>60 tahun	14	
Nilai PCT		
< 0,5 ng/mL	10 (30,3)	1,78 (0,04 – 170,07)
≥0,5 ng/mL	23 (69,7)	
Granulasi immatur		
Negatif	24 (72,7)	
Positif	9 (27,3)	
Granulasi toksik netrofil		
Negatif	18 (54,5)	
Positif	15 (45,5)	
Hipersegmentasi netrofil		
Negatif	25 (75,8)	
Positif	8 (24,2)	
Vakuolisasi neutrofil		
Negatif	21 (63,6)	
Positif	12 (36,4)	
Vakuolisasi monosit		
Negatif	22 (66,7)	
Positif	11 (33,3)	
Limfosit atipik		
Negatif	22 (66,7)	
Positif	11 (33,3)	

2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan rancangan potong lintang/*cross sectional* dan pengambilan data secara prospektif. Penelitian ini akan mengukur secara bersamaan antara nilai procalcitonin (PCT) dan gambaran morfologi lekosit pada pasien dengan *suspect* sepsis bakterial.

Subjek dalam penelitian ini adalah semua pasien *suspect* sepsis bakterial. Kriteria inklusi adalah pasien *suspect* sepsis bakterial yang dirawat di RS "X" di Yogyakarta. Kriteria eksklusi yakni pasien dengan diagnosa gagal ginjal akut maupun kronik, pasien *post-operative/* trauma dan tidak bersedia menyetujui *inform consent*.

Penelitian dilakukan dalam jangka waktu Desember 2013- April 2014. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan ijin penelitian dari Komisi Etik Kedokteran Universitas Gadjah Mada Ref: KE/FK/392/EC dan ijin penelitian di RS "X". Data yang diperoleh disajikan secara deskriptif dan dianalisis dengan uji statistik Fisher dengan *confidence interval* 95%.

3. Hasil dan Pembahasan

Data penelitian diperoleh dari pengambilan sampel darah pasien *suspect* infeksi atau sepsis bakterial di RS "X" di Yogyakarta. Pengambilan sampel darah untuk memeriksa *procalcitonin* (PCT) dan pembuatan preparat untuk melihat morfologi lekosit. PCT merupakan penanda infeksi bakteri dengan *cut off* 0,5 ng/mL. Nilai PCT dibagi menjadi 2 kelompok yaitu $<0,5$ ng/mL dan $\geq 0,5$ ng/mL. Nilai PCT $<0,5$ ng/mL artinya tidak terjadi infeksi bakterial dan apabila nilai $\geq 0,5$ ng/mL terjadi infeksi bakteri dan harus mulai diterapi dengan antibiotik. Pengelompokan nilai PCT dengan *cut off* 0,5 ng/mL berdasarkan *guideline* PCT PRORATA *trial* mengenai penggunaan antibiotik (Bouadma *et al.*, 2010) yang menyatakan bahwa penggunaan antibiotik dibutuhkan saat nilai PCT $\geq 0,5$ ng/mL. Penggunaan reagen PCT telah sesuai dengan rentang C1 dan C2 di alat serta memiliki CV=8,2 dimana syarat dari alat adalah CV< 10.

Subjek penelitian yang terlibat sebanyak 32 pasien dengan 33 jumlah kasus. Karakteristik subjek penelitian dalam analisis univariat tersaji pada tabel 1.

Hasil analisis deskriptif terkait karakteristik subyek penelitian ini menunjukkan pasien berusia > 60 tahun memiliki frekuensi paling besar dimana median umur berada di 55 tahun sehingga dapat dikatakan sebagian besar pasien masuk ke dalam kategori pra lansia dan lansia. Nilai PCT $\geq 0,5$ ng/mL menunjukkan frekuensi yang paling banyak, sehingga dapat dikatakan bahwa sebagian besar pasien mengalami infeksi bakterial berdasarkan nilai PCT. Hasil karakteristik parameter morfologi lekosit menunjukkan sebagian besar kasus negatif pada granulosit imatur, granulosit toksik, vakolisasi neutrofil, vakuolisasi monosit, dan limfosit atipik.

Analisis bivariabel dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan gambaran morfologi lekosit pada kedua kelompok nilai PCT. Analisis data menggunakan uji Fisher.

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa granulosit immatur dan vakuolisasi netrofil pada pemeriksaan morfologi lekosit menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik terhadap nilai *procalcitonin*. Pada kelompok dengan nilai PCT $\geq 0,5$ ng/mL (kelompok infeksi bakterial yang membutuhkan terapi antibiotik) dengan 23 sampel, terdapat 9 preparat dengan granulosit imatur positif dan 14 preparat tanpa granulosit immatur. Pada kelompok dengan nilai PCT $< 0,5$ ng/mL (10 preparat), tidak ada preparat yang menunjukkan adanya granulosit immatur. Hal ini berarti bahwa pada keadaan tidak ditemukan infeksi bakterial, maka tidak ditemukan gambaran granulosit immatur. Hal ini sesuai dengan pernyataan Eremin & Sewell (2011) yang menunjukkan bahwa salah satu dari kriteria SIRS yaitu ditemukan $> 10\%$ neutrofil immatur juga dapat menjadi penanda berkembangnya ke arah sepsis.

Pada kelompok dengan nilai PCT $\geq 0,5$ ng/mL (kelompok infeksi bakterial yang membutuhkan terapi antibiotik), dari 23 sampel, terdapat 12 preparat dengan vakuolisasi neutrofil positif dan

11 preparat tanpa vakuolisasi neutrofil. Pada kelompok dengan nilai PCT < 0,5 ng/ml (10 preparat), tidak ada preparat yang menunjukkan adanya gambaran vakuolisasi netrofil. Hal ini menunjukkan bahwa pada keadaan tidak adanya infeksi bakterial maka tidak didapatkan gambaran vakuolisasi netrofil. Gambaran granulosit immatur dan vakuolisasi netrofil tampaknya dapat digunakan sebagai penanda yang sederhana untuk menyingkirkan adanya kemungkinan infeksi bakterial.

Hasil penelitian ini menyatakan bahwa kedua gambaran granulosit immatur dan vakuolisasi netrofil dapat digunakan sebagai penanda untuk

menyingkirkan adanya infeksi bakteri, yang dapat dikombinasikan dengan penanda lainnya untuk dapat membedakan apakah suatu infeksi karena bakteri atau viral sehingga dapat menentukan pemberian terapi antibiotik. Pemeriksaan yang sederhana ini dapat digunakan ketika fasilitas pemeriksaan PCT atau kultur darah sulit diakses. Namun demikian, perlu dilakukan penelitian dengan sampel penelitian yang lebih banyak dan variasi karakteristik subyek penelitian yang lebih homogen sehingga didapatkan hasil yang lebih akurat. Hasil penelitian ini dapat dipakai sebagai studi pendahuluan.

Tabel 2. Hubungan Gambaran Morfologi Lekosit dengan Nilai Procalcitonin (PCT)

Parameter MDT	Nilai PCT (ng/mL)		p value
	<0,5	≥0,5	
	n = 10	n =23	
Granulasi imatur			
Negatif	10	14	0,021*
Positif	0	9	
Granulasi toksik			
Negatif	8	10	0,58
Positif	2	13	
Hipersegmentasi			
Negatif	7	18	0,461
Positif	3	5	
Vakuolisasi neutrofil			
Negatif	10	11	0,004*
Positif	0	12	
Vakuolisasi monosit			
Negatif	5	17	0,174
Positif	5	6	
Limfosit atipik			
Negatif	5	17	0,174
Positif	5	6	

*terdapat perbedaan signifikan

4. Kesimpulan

Gambaran morfologi leukosit, khususnya granulosit immatur dan vakuolisasi neutrofil, memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap nilai *procalcitonin*.

Daftar Pustaka

- Bouadma, L., Luyt, C.E., Tubach, F., et al., 2010, Use of Procalcitonin to Reduce Patient's Exposure to Antibiotics in Intensive Care Units: A Multicentre Randomised Controlled Trial, *Lancet*, 375, 463-474.
- Christ-Crain, M., and Muller, B., 2007, Biomarkers in Respiratory Tract Infections: Diagnostic Guides to Antibiotic Prescription Prognostic Markers and Mediators, *Eur Respir J.*, 30, 556-573.
- Eremin, O., and Sewell, H., 2011, *Essential Immunology for Surgeons*, Oxford University Press, Oxford, 162.
- Linscheid, P., Seboek, D., Nylen, E.S., et al., 2003, In Vitro and In Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue, *Endocrinology*, 144, 5578-5584.
- James, W.M.D., Timothy, T.C., Cornel, M.D., et al., 2010, The Host Response to Sepsis and Developmental Impact, *Pediatrics*, 125, 1031-1041.
- Jin, M., and Khan, A.I., 2010, *Procalcitonin*: Uses in The Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis, *Labmedicine*, 41, 173-177.
- Khair, K. B., Rahman, M.A., Sultana, T., 2010, Role of Hematologic Scoring System in Early Diagnosis of Neonatal Septicemia, *BSMMU Journal*, 3, 62-67.
- Martin, E. A. S. , Steininger, C. A. L. , & Koepke, J. A., 1998, *Clinical Hematology, Principles, Prosedures Correlation*, 2nd edition, Lippincott, Philadelphia, p350-351.
- Pangalila, F., 2014, Procalcitonin Benefit in the Treatment of Sepsis, Makalah dalam The 6th Continuing Professional Development on Clinical Pathology and Laboratory Expo 2014, Yogyakarta.
- Reinhart K, Karzai W, Meisner M., 2000, *Procalcitonin* as A Marker of The Systemic Inflammatory Response to Infection, *Intensive Care Med.*, 26, 1193-200.
- Rowther, F.B., Rodrigues, C.S., Deshmukh, M.S., et al., 2009 Prospective Comparison of Eubacterial PCR And Measurement of *Procalcitonin* Levels with Blood Culture for Diagnosing Septicemia in Intensive Care Unit Patients, *J Clin Microbiol*, 47, 2964-2969.
- Uzzan, B., Cohen, R., Nicholas, P., et al., 2006, Procalcitonin As A Diagnostic Test for Sepsis in Critically Ill Adults and After Surgery or Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Crit. Care Med.*, 34, 1996-2003.