

## PROFILE OF PROCALCITONIN LEVELS IN SEVERE–CRITICAL COVID-19 PATIENTS

Asyikun Nasyid Room<sup>1</sup>, Hisbullah Amin<sup>1</sup>, Faisal Muchtar<sup>1</sup>

<sup>1,2,3</sup> Universitas Hasanuddin  
e-mail: asyikum@gmail.com

### Abstract

The diagnostic and therapeutic modalities of COVID-19 are still being researched and developed. One of the diagnostic modalities in the treatment of COVID-19, especially in patients with severe and critical symptoms, is procalcitonin. Although procalcitonin is more commonly associated with bacterial infections, several studies have shown association between the severity of COVID-19 patients and procalcitonin levels, and serial measurement of procalcitonin levels may be useful in predicting prognosis. This report presents three cases of severe-critically ill COVID-19. All three patients were tested for procalcitonin serially. Survivors (patient I and II) showed relatively low procalcitonin levels. These patients were clinically responsive to conventional oxygen therapy modalities. Serial chest X-rays in both patients also did not show the progression of pneumonia. In non-survivor (patient III) procalcitonin level have shown high value before ICU treatment, and during ICU care showed an increasing trend. The increase was in line with the progression of pneumonia on chest X-ray, and the patient is also clinically unresponsive to oxygen therapy, requiring invasive mechanical ventilation. Procalcitonin examination is one of the modalities that can be used in predicting the prognosis and disease course of severe-critical COVID-19 patients. COVID-19 patients with low procalcitonin levels are associated with a better prognosis than patients with high procalcitonin levels.

**Keywords:** COVID-19, severe-critical, procalcitonin

### Abstrak

*Modalitas diagnostik dan terapi COVID-19 hingga saat ini masih terus diteliti dan dikembangkan. Salah satu modalitas diagnostik dalam penanganan COVID-19 terutama pada pasien dengan gejala berat dan kritis adalah prokalsitonin. Meskipun prokalsitonin lebih sering dihubungkan dengan infeksi bakterial, beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara derajat keparahan pasien COVID-19 dengan kadar prokalsitonin, dan pengukuran kadar prokalsitonin serial mungkin bermanfaat dalam memprediksi prognosis. Laporan ini menyampaikan tiga kasus COVID-19 sakit berat-kritis. Pada ketiga pasien dilakukan pemeriksaan prokalsitonin secara serial. Pasien penyintas (I dan II) menunjukkan kadar prokalsitonin yang relatif rendah. Secara klinis pasien-pasien tersebut responsif terhadap modalitas terapi oksigen konvensional. Gambaran foto toraks serial pada kedua pasien tersebut juga tidak menampakkan progresifitas dari pneumonia. Pada pasien non-penyintas (III) kadar prokalsitonin telah menunjukkan nilai yang tinggi sejak sebelum perawatan ICU, dan selama dalam perawatan ICU menunjukkan tren meningkat. Peningkatan itu seiring dengan progresifitas gambaran pneumonia pada foto toraks, dan secara klinis pasien juga tidak responsif terhadap pemberian terapi oksigen, sehingga membutuhkan ventilasi mekanik invasif. Pemeriksaan prokalsitonin merupakan salah satu modalitas yang dapat digunakan dalam memperkirakan prognosis dan perjalanan penyakit pasien-pasien COVID-19 gejala berat-kritis. Pasien-pasien COVID-19 dengan kadar prokalsitonin rendah dihubungkan dengan prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan pasien-pasien dengan kadar prokalsitonin tinggi.*

**Kata kunci :** COVID-19, berat-kritis, prokalsitonin

### 1. PENDAHULUAN

Sejak dinyatakan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 hingga tulisan ini dibuat, COVID-19 masih menjadi masalah kesehatan

global. Dengan angka kematian di Indonesia mencapai 2,8% (berdasarkan data Satuan Tugas Penanganan Covid-19 per 24 Mei 2021); penatalaksanaan pasien COVID-19 kategori derajat berat/kritis dapat dikatakan

sebagai lini terakhir yang perlu mendapatkan perhatian dalam penanganan pandemi COVID-19. Hal ini menjadi tantangan tersendiri, di samping karena patofisiologi yang mendasari terjadinya gejala berat pada infeksi SARS-CoV-2 yang belum sepenuhnya dipahami, juga karena modalitas diagnostik dan terapi yang hingga saat ini masih terus diteliti dan dikembangkan di seluruh dunia.

Salah satu modalitas diagnostik yang banyak diajukan dalam penanganan COVID-19 terutama pada pasien dengan gejala berat dan kritis adalah prokalsitonin. Prokalsitonin adalah prohormon dari kalsitonin yang disintesis pada sel-sel C parafolikular kelenjar tiroid. prokalsitonin lebih sering dihubungkan dengan infeksi bakterial, di samping karena prokalsitonin mengalami peningkatan dan produksi oleh sel-sel C kelenjar tiroid dan organ-organ lain sebagai respon terhadap mediator-mediator inflamatorik dan non-inflamatorik yang dilepaskan oleh infeksi bakterial, juga karena interferon gamma yang dilepaskan sebagai respon terhadap infeksi viral menghambat peningkatan prokalsitonin. Namun beberapa studi yang meneliti pasien-pasien COVID-19 menunjukkan adanya hubungan antara derajat keparahan pasien dengan kadar prokalsitonin, dan pengukuran kadar prokalsitonin serial mungkin bermanfaat dalam memprediksi prognosis.

## 2. HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pasien I

Laki-laki, umur 64 tahun, sebelumnya telah dirawat oleh bagian Neurologi bersama bagian Pulmonologi; dikonsul untuk perawatan ICU COVID RSWS tanggal 16 Maret 2021.

Pasien masuk dengan keluhan lemas sejak 2 minggu sebelum dikonsul. Batuk tidak ada, riwayat batuk lama tidak ada. Pasien tidak sesak tapi merasakan berat di dada saat bernapas, nyeri dada tidak ada. Demam saat dikonsul tidak ada; riwayat demam ada 1 hari sebelum dikonsul. membaik dengan obat penurun panas. Nyeri tenggorokkan, gangguan

penghidu dan pengecapian tidak ada. Nafsu makan pasien menurun. Riwayat DM ada sejak tahun 2015; riwayat stroke pada Maret 2019 di sisi kanan lalu dinyatakan sembuh dan kembali beraktivitas seperti biasa. Riwayat kontak dengan penderita terkonfirmasi COVID-19 tidak ada. Ada riwayat bepergian ke luar kota dalam 14 hari terakhir.

Pada pemeriksaan fisis pasien sadar baik; SpO<sub>2</sub> terukur 89 % dengan O<sub>2</sub> 5 liter/menit via nasal kanul, 97 % dengan O<sub>2</sub> 10 liter via NRM. Tekanan darah 120/70 mmHg, nadi 86 kali/menit, laju nafas 20 kali /menit, suhu 36,5°C. Pada auskultasi toraks terdengar ronchi pada kedua basal hemithorax, tidak ada *wheezing*.

Hasil pemeriksaan laboratorium: Leukosit 6300, Hb 14,3; PLT 150.000; neutrofil 75,2; limfosit 14,5; GDS 274. Foto thorax tanggal 16-03-2021 (Gambar 1) memberi kesan pneumonia bilateral disertai dilatasi, elongasi dan atherosclerosis aorta.



Gambar 1. Foto toraks pasien I tanggal 16-3-2021

Pasien didiagnosis sebagai *Probable* COVID-19 dengan komorbid DM Tipe 2 Non-Obese. Diberikan terapi oksigen 10 liter/menit via *non-rebreathing mask* (NRM), azitromisin 500 mg/24jam/ intravena, remdesivir *loading dose* (H1) 200 mg/ 24 jam /intravena dilanjutkan 100 mg/24 jam/intravena (H2-H10), asetilsistein 5000 mg/24jam/intravena, juga suplemen zink dan vitamin D oral.

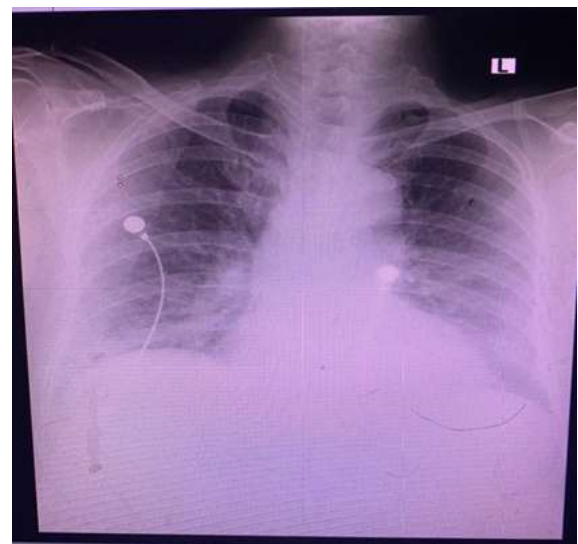
Pada perawatan hari II (17/3/2021), diberikan O<sub>2</sub> via NRM 10 lpm, RR 20x/mnt, SpO<sub>2</sub> 97 %, jenis pernapasan torakoabdominal. Hasil PCR swab nasofaring positif SARS CoV-2. Pemeriksaan MSCT Thoraks menunjukkan pneumonia bilateral *typical COVID-19 (peak to resolution phase)*. Hasil analisa gas darah (AGD) sebagai berikut: pH 7.612, pO<sub>2</sub> 204.1 mmHg, pCO<sub>2</sub> 23.4 mmHg, HCO<sub>3</sub> 23.8 mmol/L, BE 2.2 mmol/L, PF ratio 214,8. Pasien didiagnosis COVID-19 terkonfirmasi dengan komorbid DM Tipe 2 Non-Obese. Diberikan terapi

enoxaparin 0.6ml/24jam/ subkutan, omeprazol 40mg/24jam intravena, insulin rapid 6-6-6 IU/subkutan, O<sub>2</sub> via NRM 10 L/menit, azitromisin 500mg/24jam intravena, remdesivir 200 mg/24jam intravena, suplementasi vitamin C, D dan zink intravena, metilprednisolon 125 mg/ 12jam intravena. Selama perawatan (16 hari) dilakukan pemeriksaan prokalsitonin secara serial, dengan data sebagai berikut, dibandingkan dengan kondisi klinis respirasi dan kebutuhan suplementasi oksigen (Tabel 1)

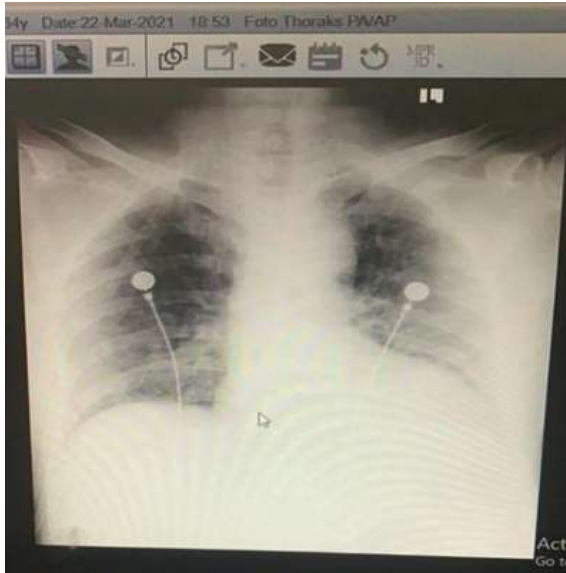
**Tabel 1.** Kadar prokalsitonin pasien I.

Tanggal	Kadar Prokalsitonin (ng/mL)	Terapi O <sub>2</sub>	RR (x/menit)	SpO <sub>2</sub> (%)
17/3/21	0,09	NRM 8 lpm	16	97
19/3/21	0,16	NRM 10 lpm	20	97
22/3/21	0,08	NRM 10 lpm	20	97
23/3/21	0,06	NRM 10 lpm	26	97
24/3/21	0,11	NRM 10 lpm	24	99

Pasien dirawat selama 16 hari, selama dalam perawatan suplementasi oksigen diubah ke *High Flow Nasal Cannula (HFNC)* 30 lpm dengan FiO<sub>2</sub> 60-70% selama 5 hari (25/3/2021 s/d 30/3/2021); ROX index berkisar 7,12 – 9,8; di samping itu dilakukan perawatan posisi prone. Setelah itu suplementasi oksigen dialihkan ke nasal kanul biasa sebesar 3-4 lpm; RR 16x/menit, SpO<sub>2</sub> 96-99%. Sejak hari pertama perawatan pasien telah mendapatkan antibiotik azitromisin 500 mg/24 jam intravena hingga hari ke-12; dilanjutkan dengan levofloxacin 750 mg/24 jam intravena selama 4 hari. Pemeriksaan foto thorax serial menunjukkan tidak ada perburukan (Gambar 2-6).



**Gambar 2.** Foto toraks pasien I 19/03/2021

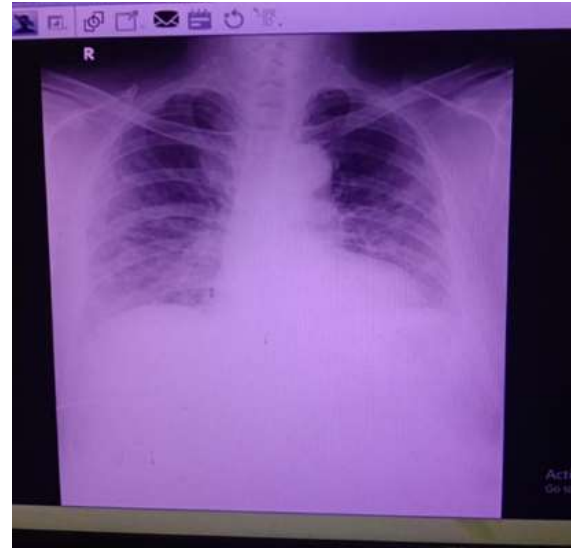


**Gambar 3.** Foto toraks pasien I 22/03/2021

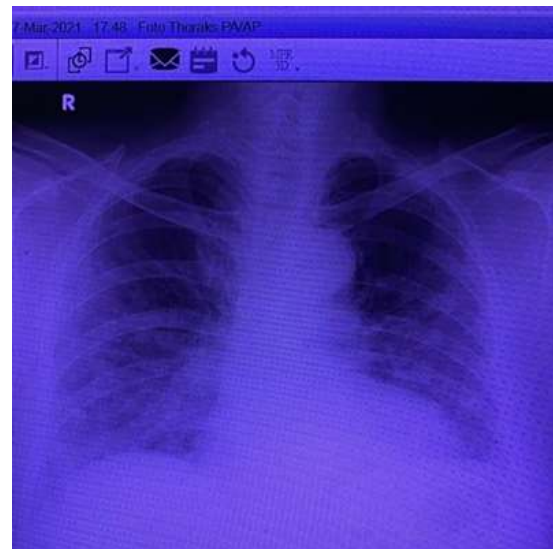
Pada tanggal 31/3/2021 pasien dipindahkan ke perawatan biasa.

### **Pasien II**

Laki-laki, umur 60 tahun, sebelumnya telah dirawat oleh bagian Neurologi bersama bagian Pulmonologi; dikonsul untuk perawatan ICU COVID RSWS tanggal 18 April 2021. Keluhan utama demam dialami 1 hari sebelum masuk RS. Saat admisi tidak ada batuk, sesak napas tidak ada, Nyeri menelan tidak ada. Riwayat terdiagnosis COVID-19 sebelumnya tidak ada; riwayat kontak dengan pasien COVID-19 tidak ada. Riwayat DM diketahui sejak 6 tahun yang lalu, terapi terakhir dengan obat kombinasi antihiperqlikemik oral dan insulin kerja panjang.



**Gambar 4.** Foto toraks pasien I 24/03/2021



**Gambar 5.** Foto toraks pasien I 27/03/2021



**Gambar 6.** Foto toraks pasien I 30/03/2021

Pada pemeriksaan fisis didapatkan pasien mengalami afasia, GCS E3M4Vx (afasia); SpO<sub>2</sub> 97% tanpa terapi oksigen; tekanan darah 193/103 mmHg, nadi 95x/ menit, laju nafas 20x/menit, suhu 36,6 °C. Auskultasi toraks terkesan bunyi vesikuler, ronkhi dan wheezing tidak ada.

Gambaran foto thorax tanggal 18/4/2021 menunjukkan kesan pneumonia kiri, aterosklerosis aorta, dan elevasi diafragma kanan (Gambar 7). CT-scan thorax 14/4/2021 menunjukkan kesan pneumonia kanan, TB paru lama tenang, dan aterosklerosis aorta.



**Gambar 7.** Foto toraks pasien II 18/04/2021

Hasil laboratorium menunjukkan WBC 12,8; Hb 14,6; PLT 304.000; Neutrofil 82,1; Limfosit 18,2; GDS 423 mg/dL. Hasil swab PCR SARS-Co-V 2 positif.

Pasien didiagnosis COVID-19 terkonfirmasi, dengan komorbid DM type II dan hipertensi *grade* II. Pasien mendapatkan terapi oksigen 3 lpm via kanula nasal, NaCl 0,9% 20 tpm, dan Levofloxacin 750 mg/24 jam/intravena.

Pada perawatan hari kedua diberikan terapi oksigen via kanula nasal 3 liter/menit, laju nafas 20 x/menit, SpO<sub>2</sub>: 98 %. Tekanan darah 162/93 mmHg, nadi 90 kali/menit. GCS 10X (E4M6Vx) dengan afasia motoric.

Pada pemeriksaan laboratorium AGD didapatkan pH 7.510, PO<sub>2</sub> 82.1, PCO<sub>2</sub> 32.1, HCO<sub>3</sub> 26, BE 3.3; pemeriksaan GDS 343 mg/dL. MSCT Thorax memberi kesan pneumonia kanan; TB Paru lama tenang; aterosklerosis aorta. MSCT brain memberi kesan infark akut-subakut luas lobus frontal kiri, lobus temporal kiri, lobus parietal kiri, lobus oksipital kiri, kapsula interna dan eksterna kiri, serta lobus insular kiri.

Pasien didiagnosis sebagai COVID-19 terkonfirmasi, infark cerebri, DM tipe II dan hipertensi *grade II*. Pasien mendapatkan terapi levofloxacin 750 mg/24 jam intravena, remdesivir 100 mg/24 jam intravena, atorvastatin 20 mg/24 jam via NGT; amlodipin 10 mg/24 jam via NGT; nicardipin 0,3 mcg/kgBB/menit intravena; insulin kombinasi kerja cepat dan kerja panjang.

Selama perawatan (7 hari) dilakukan pemeriksaan prokalsitonin secara serial, dengan data sebagai berikut, dibandingkan dengan kondisi klinis respirasi dan kebutuhan suplementasi oksigen (Tabel 2).

Selama dalam perawatan di ICU pasien mendapatkan terapi antibiotik levofloxacin 750 mg/24 jam intravena. Tanggal 24/4/2021 swab PCR kontrol kedua negatif, pasien dipindahkan ke perawatan *Brain Center*.

**Tabel 2.** Kadar prokalsitonin pasien II

Tanggal	Kadar Prokalsitonin (ng/mL)	Terapi O <sub>2</sub>	RR (x/menit)	SpO <sub>2</sub> (%)
19/4/21	0,21	Kanula nasal 3 lpm	20	98
20/4/21	0,2	Room air	20	100
21/4/21	0,14	Kanula nasal 3 lpm	15	98
23/4/21	0,29	Kanula nasal 2 lpm	18	98

### Pasien III

Perempuan, umur 39 tahun, dikonsul untuk perawatan ICU COVID tanggal 24 Mei 2021. Keluhan utama sesak nafas sejak 1 minggu sebelum dikonsul, memberat 1 hari terakhir. Riwayat *chronic kidney disease* (CKD) dengan hemodialisis (HD) reguler; HD terakhir Sabtu 22/5/2021. Riwayat hipertensi sejak 2 tahun terakhir, konsumsi amlodipin 10mg/24jam/oral.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan GCS 15, tekanan darah 153/70 mmHg, nadi 114 x/menit, SpO<sub>2</sub> 95% dengan O<sub>2</sub> 15 L/menit via NRM; RR 28-30 x/menit; suhu 36.7 °C, skor nyeri VAS 1/10. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan WBC 12.800; Hb 8,9 g/dL; Neutrofil 80%; Lymphosit 13.0%; PLT 226.000; GDS 77 mg/dL; ureum 169, kreatinin 12,17. Swab PCR SARS CoV-2 positif.

Pasien didiagnosis COVID-19 terkonfirmasi dengan komorbid CKD *on HD* regular dan Hipertensi Grade 1. Terapi yang

diberikan antara lain : O<sub>2</sub> via HFNC 30 lpm FiO<sub>2</sub> 60%, NaCl 0,9% 250 cc/24jam intravena; Nefrosteril® 250 cc/24jam intravena; moxifloxacin 400 mg/24 jam intravena; azitromisin 500mg/24jam intravena; remdesivir 100mg/24jam intravena; zink 20mg/24jam/oral; amlodipin 10 mg/24jam/oral.

Setelah pemberian O<sub>2</sub> dengan HFNC dimulai, dilakukan evaluasi pada :

- Jam ke-2 : flow 40 lpm FiO<sub>2</sub> 60%, ; RR 22 x/menit, SpO<sub>2</sub> 96% , ROX index 7,27
- Jam ke-6 : flow 30 lpm, FiO<sub>2</sub> 60%; RR 16 x/menit, SpO<sub>2</sub> 99%, ROX index 10,31
- Jam ke-12 : flow 30 lpm, FiO<sub>2</sub> 85% ; RR 25x/menit, SpO<sub>2</sub> 98%, ROX index 4,61

Selama perawatan (6 hari) dilakukan pemeriksaan prokalsitonin secara serial, dengan data sebagai berikut, dibandingkan dengan kondisi klinis respirasi dan kebutuhan suplementasi oksigen (Tabel 3).

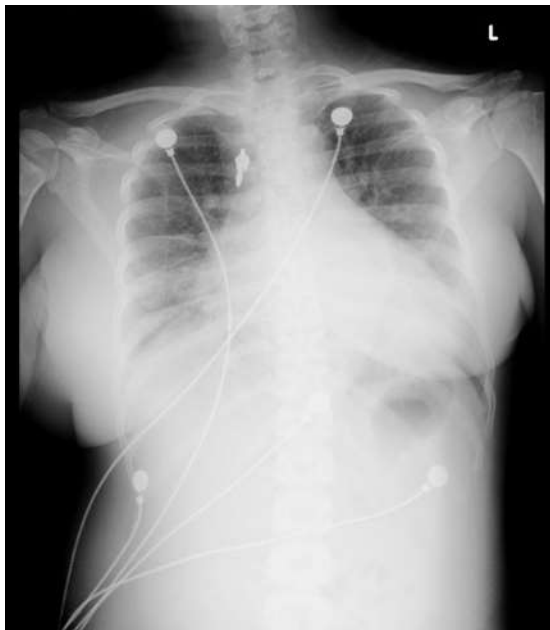
**Tabel 3.** Kadar prokalsitonin pasien III

Tanggal	Kadar Prokalsitonin (ng/mL)	Terapi O <sub>2</sub>	RR (x/menit)	SpO <sub>2</sub> (%)	ROX index
23/5/21	23,06	NRM 15 lpm	28-30	95	-

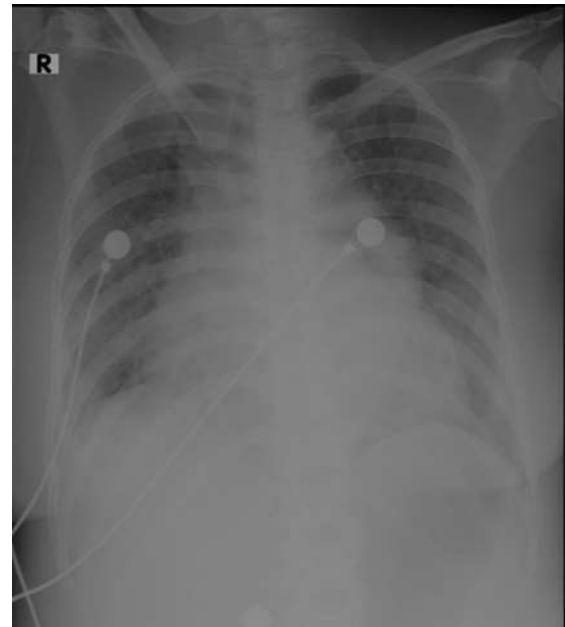


24/5/21	80,16	HFNC flow 30 lpm, FiO <sub>2</sub> 60%	16	99	10,31
27/5/21	95,25	HFNC flow 30 lpm, FiO <sub>2</sub> 40%	24	98	10,21

Pasien dirawat di ICU Covid selama 6 hari. Pada perawatan hari ke-5 (29/5/2021) terjadi perburukan kondisi klinis; dengan suplementasi oksigen via HFNC flow 55 lpm, FiO<sub>2</sub> 94% + NRM 15 lpm, didapatkan RR 39 x/menit SpO<sub>2</sub> 95%, ROX Index 2,59; kesadaran menurun GCS 9 E2M4V3; sehingga diputuskan untuk dilakukan intubasi dan ventilasi mekanik. Pemeriksaan foto thorax serial menunjukkan perburukan (Gambar 8 dan 9).



**Gambar 8.** Foto toraks pasien III 24/05/2021. Kesan pneumonia bilateral dan kardiomegali.



**Gambar 9.** Foto toraks pasien III 27/05/2021. Kesan pneumonia bilateral (dibandingkan foto thorax tanggal 24/5/2021, kesan: progresif), kardiomegali.

Selama dalam perawatan ICU pasien mendapatkan terapi antibiotik moxifloxacin 400 mg/24 jam intravena dan azitromisin 500 mg/24 jam intravena. Sebagai penderita CKD, selama dalam perawatan pasien menjalani hemodialisa sebanyak dua kali (tanggal 25/5/2021 dan 28/5/2021). Pada perawatan hari ke-6 (30/5/2021) pasien mengalami hipotensi dan desaturasi, dan akhirnya meninggal.

## Pembahasan

Peran prokalsitonin dalam memperkirakan tingkat keparahan pasien-pasien COVID-19 telah diamati sejak awal pandemi ini menyebar di hampir semua negara. Observasi secara umum menunjukkan nilai prokalsitonin yang relatif normal pada pasien-pasien COVID-19; hal ini mungkin dikaitkan dengan kadar interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) pada penyakit-penyakit akibat virus, yang mana secara alamiah menekan produksi prokalsitonin. Nilai prokalsitonin yang

cenderung meningkat atau secara absolut tinggi pada sisi yang lain lebih sering tampak sebagai pertanda penyakit yang berat. Ini dipahami berasal dari ko-infeksi atau infeksi sekunder bakterial dengan peningkatan kadar interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-6) dan faktor nekrosis tumor (TNF- $\alpha$ ), yang mana menstimulasi produksi prokalsitonin dari berbagai lokasi ekstratiroidal.

Studi *preliminary* oleh Gregoriano dkk (2020) menunjukkan sedikit peningkatan prokalsitonin pada populasi pasien COVID-19 (*mean* 0,11 ng/mL). Suatu meta-analisis ringkas oleh Lippi dkk (2020) menunjukkan bahwa kadar prokalsitonin yang meningkat pada pasien COVID-19 diikuti dengan peningkatan risiko lima kali lipat untuk berkembang menjadi penyakit berat. Meta-analisis oleh Huang dkk (2020) menunjukkan bahwa peningkatan CRP, prokalsitonin, D-dimer, dan ferritin serum dihubungkan dengan *outcome* yang jelek pada COVID-19. Tinjauan sistematis oleh Ahmed dkk (2021) melaporkan hubungan yang bermakna antara peningkatan kadar prokalsitonin dengan tingkat keparahan COVID-19. Nilai *cut-off* optimal kadar prokalsitonin yang digunakan pada 35% studi adalah >0,05 ng/mL untuk mengidentifikasi penyakit berat. Studi oleh Liu dkk (2020) menyimpulkan bahwa kadar prokalsitonin merupakan faktor risiko independen mortalitas rawat inap pasien COVID-19; pasien rawat inap dengan kadar prokalsitonin yang meningkat memiliki risiko kematian dan sakit berat kritis yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar prokalsitonin normal.

Peningkatan kadar prokalsitonin yang diamati pada pasien COVID-19 dengan gejala berat menimbulkan pertanyaan dan kontroversi terkait dasar dan penjelasan ilmiahnya. Meskipun peningkatan prokalsitonin secara konvensional dihubungkan dengan infeksi bakterial (dalam konteks COVID-19 merupakan infeksi sekunder bakterial), namun adanya fenomena “badai sitokin” pada penderita COVID-19

sakit berat/kritis dapat dihubungkan dengan peningkatan prokalsitonin. Sitokin yang secara khas dihubungkan dengan infeksi bakterial, seperti TNF- $\alpha$  dan interleukin-6, meningkatkan pelepasan prokalsitonin, sementara interferon- $\gamma$ , yang lebih sering dihubungkan dengan infeksi virus, menghambat pelepasan prokalsitonin. Namun pada infeksi virus keluarga Coronaviridae (MERS-CoV, SARS CoV, dan SARS CoV-2), respon imunitas pejamu berkontribusi utamanya pada kasus dengan gejala berat, dan respon imun ini telah dihubungkan dengan angka admisi ICU dan mortalitas yang lebih tinggi pada COVID-19. Konsentrasi produk-produk inflamasi termasuk TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-ICU, dilaporkan pada pasien-pasien COVID-19. Studi oleh Chen dkk (2020) menunjukkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi pada pasien-pasien yang meninggal dengan COVID-19 dibandingkan dengan pasien-pasien yang telah sembuh dari penyakit tersebut. Meta-analisis oleh Leisman dkk (2020) menyimpulkan adanya peningkatan konsentrasi sitokin (IL-6) pada pasien dengan COVID-19 berat dan kritis, meskipun derajat sitokinemia secara nyata lebih rendah dari yang tampak pada penyakit lain yang dihubungkan dengan peningkatan sitokin.

Studi oleh Lippi dkk (2020) cenderung menyimpulkan bahwa peningkatan prokalsitonin pada pasien COVID-19 sakit berat-kritis merefleksikan ko-infeksi bakterial pada kasus yang berkembang menjadi sakit berat, dan berkontribusi dalam memperburuk gambaran klinis. Kesimpulan ini didukung oleh studi-studi lain yang menyimpulkan bahwa dinamika kadar prokalsitonin pada pasien COVID-19 konsisten dengan respon terhadap infeksi bakterial sekunder dan tidak konsisten dengan respon inflamasi terhadap COVID-19 saja, dan kadar prokalsitonin dapat digunakan sebagai panduan penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19. Namun di sisi lain, berbagai studi cenderung menyimpulkan bahwa peningkatan prokalsitonin tidak terkait dengan infeksi



sekunder bakterial. Studi oleh Vanhomwegen dkk (2020) menyimpulkan bahwa kadar prokalsitonin saat admisi ICU pada pasien COVID-19 merupakan prediktor mortalitas yang sama akurasi dengan APACHE II, dan tidak dapat dipercaya untuk mendiagnosis ko-infeksi bakterial dalam 48 jam admisi. Nilai prognostik prokalsitonin pada *cut-off* 0,5 ng/mL menunjukkan sensitivitas 80%, spesifisitas 48% dan rasio kemungkinan positif sebesar 1,53. Studi oleh Garrido dkk (2020) memberikan bukti bahwa kadar prokalsitonin awal di IRD pada pasien COVID-19 merupakan penanda yang berguna untuk menentukan tingkat keparahan dan prognosis yang jelek, dan kadar prokalsitonin yang lebih tinggi pada admisi ICU dihubungkan dengan mortalitas yang lebih tinggi. Selama perawatan ICU, variasi kadar prokalsitonin darah serial tidak dapat membantu deteksi infeksi nosokomial bakterial. Selain itu ditemukan adanya korelasi terbalik antara konsentrasi prokalsitonin dan estimasi laju filtrasi glomerulus; fungsi ginjal yang terganggu mungkin memainkan peran pada tingginya konsentrasi prokalsitonin serum.

Pasien-pasien yang diamati dalam laporan kasus ini secara umum menunjukkan profil kadar prokalsitonin yang sesuai dengan literatur-literatur tersebut. Pasien yang menyintas perawatan ICU (pasien I dan II) menunjukkan kadar prokalsitonin yang relatif rendah; jika menggunakan nilai *cut-off* 0,5 ng/mL sebagaimana yang digunakan pada studi Vanhomwegen dkk, maka dapat diamati pada pemeriksaan prokalsitonin serial kedua pasien tersebut tidak pernah mencapai nilai di atas ambang tersebut. Secara klinis pasien-pasien tersebut responsif terhadap modalitas terapi oksigen konvensional. Gambaran foto toraks serial pada kedua pasien tersebut juga tidak menampakkan progresifitas dari pneumonia.

Sedangkan pada pasien non-penyintas (pasien III); kadar prokalsitonin telah menunjukkan nilai yang tinggi sejak sebelum perawatan ICU. Selama dalam perawatan ICU pemeriksaan prokalsitonin serial menunjukkan

tren meningkat. Peningkatan itu seiring dengan progresifitas gambaran pneumonia pada foto toraks, dan secara klinis pasien juga tidak responsif terhadap pemberian terapi oksigen baik konvensional maupun *advanced* seperti HFNC, sehingga membutuhkan ventilasi mekanik invasif. Progresifitas pneumonia sepertinya menjadi penyebab utama terapi ventilasi mekanik invasif tidak berhasil pada pasien ini. Ketiga pasien ini telah mendapatkan terapi antibiotik sejak awal perawatan di ICU; meskipun demikian adanya infeksi sekunder bakterial pada ketiga pasien ini belum dapat disingkirkan, karena pada ketiga pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan kultur.

Perlu dicatat bahwa pasien III memiliki komorbid *chronic kidney disease* (CKD), sehingga peningkatan kadar prokalsitonin juga dapat disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal kronis. Suatu studi oleh Dahaba dkk (2003) menemukan bahwa kadar prokalsitonin pada pasien-pasien gagal ginjal stadium akhir menurun secara bermakna setelah menjalani hemodialisis. Pada pasien III tampak bahwa kadar prokalsitonin tetap tinggi dan meningkat meskipun pasien menjalani hemodialisis. Jika dihubungkan dengan hasil dari studi-studi sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa peningkatan prokalsitonin pada pasien III ini lebih erat kaitannya dengan progresifitas COVID-19.

### 3. KESIMPULAN

Pemeriksaan prokalsitonin merupakan salah satu modalitas yang dapat digunakan dalam memperkirakan prognosis dan perjalanan penyakit pasien-pasien COVID-19 gejala berat-kritis. Pasien-pasien COVID-19 dengan kadar prokalsitonin rendah dihubungkan dengan prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan pasien-pasien dengan kadar prokalsitonin tinggi. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai hubungan peningkatan kadar prokalsitonin dengan ko-infeksi/infeksi sekunder bakterial.

#### 4. REFERENSI

1. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>; diakses 24 Mei 2021.
2. Manasia A, Narimasu J. *Biomarkers in Decision Making*. In Oropello JM, Kvetan V, Pastores SM (ed.) *Critical Care*, 1st ed, New York : McGraw-Hill, 2016: p.78
3. Lippi G, Plebani M. *Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis*. *Clinica Chimica Acta* 505. 2020; 190–191.
4. Hu R, Han C, Pei S, et al. *Procalcitonin levels in COVID-19 patients*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 56. 2020;106051.
5. Savio RD. *Procalcitonin (in COVID-19): The Incessant Quest*. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(1):1–2.
6. Gregoriano C, Koch D, Haubitz S, et al. *Characteristics, predictors and outcomes among 99 patients hospitalised with COVID-19 in a tertiary care centre in Switzerland: an observational analysis*. *Swiss Med Wkly*, 2020; 150:w20316. doi: 10.4414/smw.2020.20316
7. Huang I, Pranata R, Lim MA. *C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis*. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; Vol. 14: 1–14, DOI: 10.1177/1753466620937175
8. Ahmed S, Jafri L, Hoodbhoy Z, et al. *Prognostic Value of Serum Procalcitonin in COVID-19 Patients: A Systematic Review*. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(1):77–84.
9. Liu Z, Li J, Wang S, et al. *Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19*. *Int J Med Sci*. 2020; 17(16): 2468-2476. doi: 10.7150/ijms.48396
10. Gilbert DN. *Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection*. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (suppl 4):S346–50.
11. Mahmudpoura M, Roozbeh J, Keshavarza M, et al. *COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation*. *Cytokine* 133. 2020; 155151.
12. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, et al. *MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile*. *Cytokine* 104. 2018; 8–13.
13. Huang C, Wang Y, Li Xingwang, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *The Lancet*. 2020; 395. 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
14. Chen T, Wu D, Chen H, et.al. *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019:retrospective study*, *BMJ* 368, 2020.
15. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. *Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes*. *Lancet Respir Med*, 2020;8: 1233–44
16. Williams P, McWilliams C, Soomro K, et al. *The dynamics of procalcitonin in COVID-19 patients admitted to Intensive care unit - a multi-centre cohort study in the South West of England, UK*. *Journal of Infection* 82. 2021; e24–e26.
17. Williams EJ, Mair L, de Silva TI, et al. *Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study*. *Journal of Hospital Infection* 110. 2021; 103e107.
18. Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, et al. *Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit* [published online ahead of print, 2021 Jan 16]. *Ir J Med Sci*. 2021;1-4. doi:10.1007/s11845-020-02485-z
19. Garrido P, Cueto P, Rovira C, et al. *Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2* [published online ahead of print, 2020 Nov 8]. *Am J Emerg Med*. 2020; S0735-6757(20)31020-2.

doi:10.1016/j.ajem.2020.11.011

20. Dahaba AA, Rehak PH, List WF.  
*Procalcitonin and C-reactive protein  
plasma concentrations in nonseptic  
uremic patients undergoing hemodialysis.*  
Intensive Care Med. 2003;29:579–583.