

Peran Prokalsitonin sebagai Indikator terhadap Tingkat Keparahan Pasien COVID-19

Flonschy Q.L. Tamaka¹, Stefana H.M. Kaligis², Youla A. Assa³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Penulis Korespondensi: flonschy123@gmail.com

Abstract: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) causes great challenges in various aspects. The clinical course of the disease can progress rapidly and lead to serious and fatal complications. Thus, it is very important to predict the severity of COVID-19. Several studies have reported that procalcitonin (PCT) can be used to predict the severity of COVID-19 patients. In addition, it has also been reported that mortality in COVID-19 patients is associated with increased PCT levels. The purpose of this study is to determine the role of procalcitonin as an indicator of the severity in COVID-19 patients. This study is in the form of a literature review using three databases: PubMed, ClinicalKey, and ScienceDirect. The keywords used to search for articles were Prokalsitonin OR Procalcitonin AND COVID-19 AND Severity OR Tingkat Keparahan. After being selected based on the inclusion and exclusion criteria, 11 literatures were found that met the criteria. The research methods using in the literatures were very varied, which were Retrospective Cohort Study, Prospective Cohort Study, and Cross-sectional Study. The subjects participating in these studies were COVID-19 patients, whom may be accompanied by or without one or more comorbidities. The results from 11 literatures show that PCT level increased both significantly in severe and critical symptom patients (10 literatures) and insignificantly in asymptomatic, mild and moderate symptom COVID-19 patients (5 literatures). In conclusion, procalcitonin can serves be used as an indicator of the severity of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19; procalcitonin; severity

Abstrak: Penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) menimbulkan tantangan yang besar dalam berbagai aspek. Perjalanan klinis penyakit tersebut dapat berkembang dengan cepat dan menyebabkan komplikasi serius dan fatal. Dengan demikian, sangat penting untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19. Beberapa studi telah melaporkan bahwa prokalsitonin (PCT) dapat digunakan dalam memprediksi tingkat keparahan pasien COVID-19. Selain itu, telah dilaporkan juga bahwa kematian pada pasien COVID-19 memiliki hubungan dengan peningkatan kadar PCT. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui peran prokalsitonin sebagai indikator terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini berbentuk literature review menggunakan tiga database, yaitu *PubMed*, *ClinicalKey*, dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu *Procalcitonin* OR Prokalsitonin AND COVID-19 AND *Severity* OR Tingkat Keparahan. Setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 11 literatur yang memenuhi kriteria. Literatur-literatur yang ditemukan menggunakan metode penelitian beragam yaitu *Retrospective Cohort Study*, *Prospective Cohort Study*, dan *Cross-sectional Study*. Subjek yang berpartisipasi dalam studi-studi tersebut yaitu pasien COVID-19, dapat disertai dengan atau tanpa satu atau lebih komorbid. Hasil yang didapatkan dari 11 literatur menunjukkan bahwa kadar PCT meningkat pada pasien COVID-19 baik secara signifikan pada pasien sakit berat dan kritis (10 literatur) maupun tidak signifikan pada pasien sakit tanpa gejala, ringan dan sedang (5 literatur). Sebagai simpulan, prokalsitonin dapat berperan sebagai indikator terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19; prokalsitonin; tingkat keparahan

PENDAHULUAN

Pada awal tahun 2020, dunia dihadapkan dengan masalah kesehatan yang serius akibat munculnya penyakit baru yang disebut *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Penyakit virus corona ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹ Kasus COVID-19 pertama kali dilaporkan di Wuhan, Cina.² Saat pertama kali ditemukan, penyakit ini diduga ditularkan dari hewan ke manusia (zoonosis). Peningkatan kasus yang begitu pesat, tidak hanya di Wuhan tetapi sampai ke luar Cina, mengidentifikasi bahwa virus ini juga ditularkan dari manusia ke manusia.³ Pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan penyakit COVID-19 sebagai pandemic.⁴

Manifestasi klinis dari COVID-19 bergantung pada respon pejamu terhadap SARS-CoV-2.¹ Pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 dapat disertai dengan pneumonia, gejala berat dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), dan kegagalan multiorgan.⁵⁻⁷ Penelitian Yitao dkk tahun 2021 menunjukkan bahwa ARDS merupakan salah satu manifestasi klinis terpenting dari COVID-19.⁸ Jika tidak diidentifikasi dan diobati dengan benar maka pasien COVID-19 dengan ARDS dapat mengalami kegagalan multi-organ.⁹

Saat ini, sangat penting untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19. Tujuan memprediksi tingkat keparahan penyakit COVID-19 dari hasil pemeriksaan laboratorium yaitu untuk memberikan penanganan yang tepat.⁸ Penanda laboratorium termasuk Prokalsitonin (PCT), C-Reactive Protein (CRP) dan D-dimer dapat digunakan untuk menilai keparahan penyakit.^{10,11}

Prokalsitonin (PCT) adalah prekursor peptida dari hormon kalsitonin dan pemicu utamanya disebabkan oleh infeksi. Prokalsitonin diidentifikasi sebagai bagian dari respons pro-inflamasi yang kompleks dari sistem kekebalan bawaan.¹² Prokalsitonin diproduksi oleh sel C tiroid dalam kondisi fisiologis. Ini juga terjadi pada sel parenkim dari banyak jaringan dan leukosit dalam kondisi patologis.¹³

Serum PCT telah diakui sebagai salah satu biomarker utama pada infeksi bakteri dan dapat dimasukkan ke dalam pendukung algoritme diagnostik dan prognostik untuk mengobati infeksi saluran pernapasan

bawah.¹⁴ Penelitian dari Samsudin dan Vasikaran tahun 2017 tentang utilitas klinis dan pengukuran prokalsitonin menunjukkan bahwa PCT merupakan biomarker spesifik untuk infeksi bakteri.¹⁵ Meskipun begitu, mikroorganisme seperti virus, parasit, dan jamur dapat menyebabkan kadar PCT meningkat akibat inflamasi sistemik, tetapi kegunaan PCT sebagai alat diagnostik menunjukkan adanya infeksi bakteri lokal atau sistemik, khususnya pada sepsis bakteri.¹⁶

Peningkatan kadar prokalsitonin terjadi sejalan dengan tingkat keparahan infeksi.¹⁷ Pada kasus COVID-19 sendiri beberapa penelitian menunjukkan hasil yang sama. Penelitian dari Zhang dkk tahun 2020 pada 140 pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 di Wuhan menunjukkan bahwa peningkatan kadar PCT memiliki hubungan terhadap tingkat keparahan COVID-19.¹⁸ Penelitian lain dari Hu dkk tahun 2020 pada pasien COVID-19 juga menemukan hasil yang serupa.¹⁹ Prokalsitonin juga termasuk dalam tes laboratorium yang dapat mengidentifikasi beberapa pasien COVID-19 yang berisiko lebih besar mengalami penyakit serius dan efek samping yang merugikan.²⁰

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui peran prokalsitonin sebagai indikator terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang berbentuk *literature review* yang dilakukan dengan cara identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian tertentu, topik tertentu atau fenomena yang menjadi perhatian. *Literature review* merupakan rangkuman menyeluruh dari beberapa studi penelitian yang ditentukan berdasarkan topik tertentu yang dalam penelitian ini yaitu Prokalsitonin dan tingkat keparahan COVID-19. Data yang digunakan yaitu data sekunder yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung, akan tetapi diperoleh dari hasil penelitian yang dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu. Pencarian literatur menggunakan *database* elektronik (*PubMed*, *ClinicalKey*, dan *ScienceDirect*) dan juga berasal dari *text book*. Hasil pencarian yang sudah didapatkan, kemudian dilakukan skrining berdasarkan judul yang sesuai dengan topik dan yang tersedia dalam *fulltext*.

Tabel 1. Hasil seleksi studi literatur

No	Penulis, tahun	Metode Penelitian	Population	Intervention/comparator	Outcomes
1	Li dkk, 2020 ²¹	<i>A retrospective study</i>	132 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan <i>real-time RT-PCR</i> .	Dilakukan pemeriksaan jumlah sel darah, biokimia darah, CRP, <i>B-type Natriuretic Peptide</i> (BNP), PCT, enzim hati, enzim jantung analisis gas darah dan D-dimer.	Kelompok berat/kritis memiliki kadar PCT, leukosit, CRP, D-dimer, BNP, enzim hati, dan enzim jantung yang lebih tinggi ($p < 0,05$), sedangkan kadar limfosit dan tekanan parsial oksigen darah mengalami penurunan ($p < 0,05$). Tingkat keparahan penyakit COVID-19 berkorelasi dengan peningkatan PCT, leukosit, CRP, BNP, D-dimer, enzim hati, enzim jantung, dan penurunan limfosit dan tekanan parsial oksigen darah.
2	Asoğlu dkk, 2020 ²²	<i>Across-sectional, retrospective study</i>	71 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan <i>real-time RT-PCR</i> .	Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan termasuk faktor hematologi, kadar glukosa, kreatinin, natrium, kalium, CRP, PCT, troponin I dan D-dimer. Selain itu, informasi tentang penggunaan obat dan komplikasi di rumah sakit dikumpulkan untuk dianalisis.	Kadar PCT secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i> (DIC) dibandingkan pada pasien tanpa DIC [1,9 (0,6-14,5) vs 0,3 (0,2-0,4) (ng/mL), $p < 0,01$]. Kadar PCT berkorelasi positif dan signifikan dengan DIC ($r = 0,382$, $p = 0,001$) dan merupakan prediktor independen DIC pada pasien COVID-19 yang berat (OR: 6,685, CI: 1,857-24,063, $p < 0,01$). Kadar PCT ($\geq 0,10$ ng/mL) dan CRP ($\geq 52,14$ mg/L) menunjukkan peningkatan risiko kematian secara independen. Di samping itu, NLR ($\geq 3,59$) tidak ditemukan sebagai faktor risiko independen untuk kematian.
3	Xu dkk, 2020 ²³	<i>A retrospective study</i>	76 pasien COVID-19 dikonfirmasi melalui pemeriksaan laboratorium menggunakan sampel <i>swab</i> tenggorokan.	Kadar PCT, CRP, dan <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR) diukur untuk dianalisis apakah terdapat hubungan dengan risiko kematian pada pasien COVID-19.	Kadar PCT ($\geq 0,10$ ng/mL) dan CRP ($\geq 52,14$ mg/L) menunjukkan peningkatan risiko kematian secara independen. Di samping itu, NLR ($\geq 3,59$) tidak ditemukan sebagai faktor risiko independen untuk kematian.
4	Tang dkk, 2021 ²⁴	<i>Across-sectional prospective observational study</i>	100 pasien COVID-19 dikonfirmasi dengan <i>quantitative PCR</i> .	Kadar IL-6 dan PCT diperiksa dan dibandingkan antara kelompok ringan, berat, dan kritis.	Kadar PCT berbeda secara signifikan antara kelompok pasien (ringan, $0,23 \pm 0,13$ ng/mL; berat, $0,38 \pm 0,16$ ng/mL; kritis, $0,73 \pm 0,36$ ng/mL; $p < 0,05$), dan kadar IL-6 juga berbeda secara signifikan antara kelompok pasien (ringan, $23,93 \pm 9,64$ pg/mL; berat, $69,22 \pm 22,98$ pg/mL; kritis, $160,34 \pm 26,15$ pg/mL; $p < 0,05$). Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa pasien pada kelompok kritis memiliki kadar PCT dan IL-6 tertinggi, dan pasien pada kelompok ringan memiliki kadar terendah (semua $p < 0,05$).
5	Heer dkk, 2021 ²⁵	<i>A retrospective study</i>	60 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan <i>real-time RT-PCR</i> .	Kadar puncak PCT dan hasil dari serangkaian kultur bakteri dianalisis. Penanda biokimia dan hematologi (CRP, D-dimer, feritin, <i>High Sensitivity Troponin T</i> [hsTnT], <i>Lactate Dehydrogenase</i> [LDH], jumlah	Dalam analisis univariat, kebutuhan ventilasi mekanik invasif (OR = 3,2; 95% CI 1,3–9,0; $p = 0,02$) dan mortalitas rawa inap (OR = 2,6; 95% CI 1,1–6,6; $p = 0,03$) sangat berhubungan dengan kadar puncak PCT yang lebih tinggi. Kadar puncak PCT yang lebih tinggi

			trombosit, jumlah neutrofil, jumlah limfosit) yang berperan sebagai alat prognostik dicatat hasil pengukuran sedekat mungkin dengan waktu kadar puncak PCT.	merupakan prediktor independen kematian dalam analisis multivariat (OR = 3,7; 95% CI 1,1-12,4; p = 0,03).	
6	Sayah dkk, 2021 ²⁶	<i>A prospective study</i>	153 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan RT-PCR.	Kadar plasma IL-6, CRP, <i>Soluble-Interleukin 2 Receptor Alpha</i> (sIL2R α), PCT, dan feritin diukur untuk dianalisis apakah terdapat hubungan dengan keparahan penyakit COVID-19	Kadar PCT dan penanda laboratorium lainnya secara signifikan lebih tinggi pada penyakit COVID-19 yang parah. PCT juga dapat menilai keparahan COVID-19 dengan AUROC sebesar 0,856.
7	Nizami dkk, 2021 ²⁷	<i>A retrospective cross-sectional study</i>	109 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan RT-PCR.	Pengukuran kadar D-dimer, LDH, CRP, PCT, dan feritin dilakukan untuk dianalisis apakah terdapat hubungan dengan keparahan pasien COVID-19.	Hasil menunjukkan bahwa kadar PCT dan D-dimer meningkat secara signifikan pada kelompok kritis.
8	Hu dkk, 2020 ¹⁹	<i>A retrospective cohort study</i>	95 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan <i>real-time</i> RT-PCR.	Kadar PCT diukur dan dianalisis perannya terhadap pasien COVID-19 yang parah.	Rata-rata kadar serum PCT lebih tinggi 4 kali lipat pada pasien yang sakit berat dibandingkan dengan pasien yang sakit sedang dan lebih dari 8 kali lipat pada pasien yang sakit kritis dibandingkan dengan pasien yang sakit sedang.
9	Ghazanfari dkk, 2021 ²⁸	<i>A retrospective cohort study</i>	93 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan RT-PCR.	Dilakukan pengukuran kadar biokimia, hematologi, imunologi, dan mediator inflamasi dan juga dinilai hubungannya dengan tingkat keparahan dan kematian dari penyakit COVID-19.	Kadar serum PCT dan parameter lainnya mengalami peningkatan pada pasien COVID-19. Kadar PCT juga menunjukkan hubungan yang signifikan terkait kematian pasien dengan spesifisitas dan sensitivitas lebih dari 60%.
10	Garrido dkk, 2021 ²⁹	<i>A retrospective, observational, cohort study</i>	56 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan <i>real-time</i> RT-PCR.	Kadar PCT dalam darah diukur saat masuk rumah sakit dan kemudian dinilai apakah terdapat infeksi bakteri atau tidak.	Pasien yang dirawat di ICU memiliki kadar PCT dalam darah (0,30 ng/mL vs 0,06 ng/mL) dan perkiraan GFR (88 mL/menit/1,73 m ² vs 57 mL/menit/1,73 m ²) yang berbeda secara signifikan dengan yang datang ke bangsal umum. <i>Non-survivors</i> memiliki kadar awal PCT yang lebih tinggi dalam darah (median, IQR 25-75: 0,67 ng/mL, 0,42-5,96) daripada <i>survivors</i> (median, IQR 25,75: 0,28 ng/mL, 0,09-0,64) dengan korelasi non-parametrik positif yang signifikan (p < 0,006).
11	Shang dkk, 2020 ³⁰	<i>A retrospective cohort study</i>	2.529 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan <i>real-time</i> RT-PCR.	Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan terdiri dari hitung darah lengkap, pemeriksaan biokimia serum (termasuk fungsi hati dan ginjal, <i>creatin kinase MB isoenzyme</i> dan elektrolit), profil koagulasi, CRP dan PCT.	PCT dan penanda laboratorium lainnya diidentifikasi terkait dengan kematian berdasarkan <i>LASSO binary logistic regression</i> . Analisis multivariabel menyimpulkan bahwa PCT merupakan salah satu faktor risiko independen untuk kematian.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil pencarian literatur melalui tiga *database* elektronik dengan menggunakan kata kunci “*Procalcitonin* OR *Prokalsitonin* AND *COVID-19* AND *Severity* OR *Tingkat* *Keparahan*”. Peneliti mendapatkan sebanyak 561 artikel menggunakan *PubMed*, 647 menggunakan *ClinicalKey*, 1.238 menggunakan *Science Direct* yang sesuai dengan kata kunci tersebut ($n = 2.446$). Setelah dilakukan pencarian, disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dieksklusi. Hasil seleksi akhir didapatkan 11 literatur yang memenuhi kriteria dan lolos tahap seleksi (Tabel 1).

BAHASAN

Hasil penelitian secara umum menunjukkan bahwa PCT dapat digunakan sebagai indikator terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19. Selain itu, 10 dari 11 literatur membuktikan bahwa kadar PCT meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19 terlebih khusus pada pasien sakit berat dan kritis (mulai dari 0,1-7 ng/mL).^{19,21-24,26-30} Meskipun demikian, beberapa literatur melaporkan bahwa pasien sakit tanpa gejala, ringan dan sedang juga dapat mengalami peningkatan kadar PCT walaupun tidak signifikan (mulai dari 0,06-0,1 ng/mL).^{21,24,26,27,29}

Protein virus dapat meningkatkan produksi reaktan fase akut seperti CRP, feritin, dan PCT.²⁷ Hal ini didukung oleh teori yang menunjukkan bahwa protein SARS-CoV-2 (ORF6 dan NSP1) dapat meningkatkan produksi PCT dengan menghambat fungsi IFN dan meningkatkan pensinyalan STAT3 dalam monosit. Peningkatan STAT3 ini dapat meningkatkan produksi PCT. Selain itu, peningkatan produksi PCT pada pasien COVID-19 dapat juga disebabkan oleh fungsi monosit yang terganggu dan produksi sekretorinya yang tidak teratur.³¹ Dalam hal ini, peningkatan PCT karena infeksi virus dapat menyebabkan sitokin, *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan penanda permukaan neutrofil/limfosit mengalami *upregulation*. Umpan balik positif antara PCT dan sitokin proinflamasi ini akan menyebabkan respon inflamasi sistemik yang parah.³²

Keparahan pasien COVID-19 dapat dilihat dari berbagai aspek klinis dan laboratorium. Sebanyak delapan studimenunjukkan hasil bahwa pasien COVID-19 yang mengalami kegagalan pernapasan dan peningkatan secara

signifikan pada kadar penanda laboratorium termasuk PCT dapat menandakan bahwa pasien tersebut berada dalam kondisi penyakit berat atau kritis.^{19,21-26,29} Penelitian dari Hu dkk tahun 2020 juga menemukan bahwa rata-rata kadar serum PCT meningkat seiring dengan memburuknya penyakit.¹⁹ Terjadinya perkembangan terhadap keparahan penyakit COVID-19 dapat disebabkan karena respons imun proinflamasi yang tidak seimbang (33-35). Hal tersebut memicu produksi PCT oleh karena telah terjadi peningkatan sitokin proinflamasi (IL-6).¹⁷ Jika dibandingkan dengan penanda laboratorium lainnya seperti IL-6 maka diketahui kalau PCT memiliki akurasi lebih rendah daripada IL-6 dalam memprediksi keparahan COVID-19.²⁶ Hal tersebut dapat terjadi karena IL-6 merupakan faktor utama pada patofisiologi badai sitokin. Selain itu, IL-6 juga disekresikan dalam waktu yang singkat ketika terjadi reaksi hiperinflamasi selama infeksi SARS-CoV-2.²⁴ Meskipun begitu, pengukuran PCT tetap diperlukan karena kadarnya tidak dipengaruhi oleh terapi steroid berbeda dengan kadar IL-6 yang kadarnya dipengaruhi oleh terapi steroid. Dengan demikian, PCT dapat dijadikan sebagai penanda alternatif yang sangat baik untuk menilai bentuk keparahan pasien COVID-19 walaupun sudah menerima terapi steroid.²⁶

Sebanyak lima studi menunjukkan adanya peningkatan kadar PCT yang tidak signifikan pada pasien sakit tanpa gejala, ringan dan sedang.^{21,24,26,27,29} Peningkatan kadar PCT tersebut walaupun hanya sedikit dapat terjadi karena adanya induksi pneumonia yang memicu respon inflamasi.³⁶ Sintesis PCT dapat dirangsang dengan adanya pelepasan sitokin proinflamasi (IL-6) yang berlebihan.¹⁷ Juga PCT memiliki akurasi yang lebih rendah dibandingkan dengan IL-6 dalam memprediksi tingkat keparahan pada pasien sakit tanpa gejala, ringan dan sedang.²⁶ Hal itu didukung dengan teori yang menyatakan bahwa IL-6 mengalami peningkatan sebelum gejala muncul. Peningkatan tersebut dianggap mencerminkan tingkat keparahan infeksi.²⁴

Terdapat enam studi dengan *cut-off* yang bervariasi menunjukkan hasil bahwa PCT dapat memprediksi tingkat kematian pada pasien COVID-19.^{23,25,26,28-30} Ada juga yang menunjukkan bahwa kadar PCT ($\geq 0,10$ ng/mL) dapat meningkatkan risiko kematian secara independen (23). Prokalsitonin

diketahui dapat menginduksi sekresi sitokin proinflamasi. Pasien COVID-19 dengan peningkatan sitokin inflamasi (IL-6, IL-1 β , MCP1, TNF- α) yang signifikan dapat menyebabkan kematian. Akan tetapi, mekanisme pasti di balik itu masih memerlukan penyelidikan lebih lanjut.³⁷ Sedangkan kematian pada pasien COVID-19 sering disebabkan oleh kegagalan multiorgan. Perkembangan disfungsi organ disebabkan oleh ekspresi berlebihan dari sitokin proinflamasi dan kemokin yang dilepaskan oleh aktivasi sel imun dan sel yang terinfeksi.³⁰ Ekspresi sitokin proinflamasi (IL-6) diduga dapat meningkatkan produksi PCT.¹⁷ Dalam hal ini, PCT merupakan penanda kematian COVID-19 yang lebih akurat jika dibandingkan dengan CRP.²⁵ Juga bahwa kadar PCT tidak terpengaruh dengan pengobatan kortikosteroid berbeda dengan CRP yang kadarnya dapat dipengaruhi oleh pengobatan kortikosteroid sehingga CRP sulit digunakan untuk menilai tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 yang telah menerima pengobatan kortikosteroid.²⁶

Rata-rata pasien COVID-19 memiliki penyakit penyerta berupa hipertensi atau diabetes. Penyakit hipertensi ini merupakan salah satu faktor risiko stroke. Pasien COVID-19 dengan stroke cenderung memiliki prognosis yang buruk.³⁸ Diketahui bahwa disregulasi ACE2 membuat pasien dengan hipertensi dan diabetes lebih rentan terhadap peningkatan keparahan COVID-19.^{27,39,40} Selain itu, hipertensi diketahui dapat merangsang respon adaptif dan menginduksi peningkatan produksi sitokin inflamasi (IL-6, IL-1 β , TNF- α).⁴¹ Pelepasan IL-6 ini dapat memicu produksi PCT.¹⁷

Keparahan pasien COVID-19 terkait peningkatan kadar PCT dapat mengindikasikan adanya infeksi bakteri.²³ Selain itu, terdapat studi yang juga menjelaskan bahwa pasien COVID-19 dengan penyakit berat/kritis mungkin mengalami peningkatan kadar PCT karena koinfeksi bakteri.^{19,21,22,24,26} Koinfeksi bakteri dapat terjadi pada pasien COVID-19, tetapi seringkali berhari-hari atau berminggu-minggu setelah terjadi cedera paru yang dimediasi virus.⁴² Akan tetapi, mekanisme patofisiologis terkait sintesis, pelepasan, dan akumulasi PCT pada COVID-19 yang parah dengan indikasi koinfeksi bakteri masih tidak jelas dan memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Di sisi lain, PCT memang relatif spesifik untuk infeksi bakteri. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar PCT dapat membantu

mengendalikan infeksi bakteri sekunder pada pneumonia yang disebabkan oleh SARS-CoV-2.²⁴ Jika dibandingkan dengan CRP, diketahui PCT lebih unggul karena kadarnya meningkat lebih cepat dalam 24 jam pertama setelah infeksi.¹⁵ Selain itu, diketahui juga bahwa PCT mencapai kadar puncak setelah peningkatan TNF- α (90 menit) dan IL-6 (3 jam). Kadar dari TNF- α dan IL-6 kembali ke *baseline* setelah 6 jam dan 8 jam masing-masing. Hal itu menyebabkan rentang waktu pengujian dari kedua sitokin tersebut menjadi sangat sempit dalam penggunaannya.⁴³

Pada dasarnya, PCT yang adalah prekursor dari hormon kalsitonin biasanya disintesis dan dilepaskan oleh sel C kelenjar tiroid. Prokalsitonin juga dapat disintesis di banyak jaringan ekstra-tiroid (hati, ginjal, usus, paru-paru, dan leukosit) selama infeksi bakteri yang dimediasi oleh peningkatan kadar TNF- α dan IL-6.¹⁴ Dalam hal ini, peningkatan kadar PCT bisa saja terjadi bukan semata-mata karena infeksi murni virus COVID-19 melainkan karena adanya infeksi bakteri. Meskipun demikian, peningkatan kadar PCT pada pasien COVID-19 terkait perkembangan kegagalan pernapasan yang membutuhkan ventilasi mekanik invasif tidak berhubungan dengan koinfeksi bakteri.²⁵ Selain itu, kadar PCT pada kasus dengan dan tanpa infeksi bakteri nosokomial tidak menunjukkan perbedaan bermakna dari hari sebelum dan sesudah diagnosis.²⁹ Dengan tidak adanya infeksi bakteri, terjadinya peningkatan PCT mungkin menunjukkan kondisi inflamasi yang parah dan pelepasan sitokin inflamasi yang berlebihan.²⁷

Pasien sakit berat/kritis lebih sering terjadi pada pasien yang berjenis kelamin laki-laki, lanjut usia, dan memiliki satu atau lebih komorbid.^{21,26} Alasan pria lebih rentan mengalami peningkatan keparahan daripada wanita dapat disebabkan oleh berbagai faktor termasuk pekerjaan, gaya hidup (merokok dan penggunaan alkohol), dan adanya penyakit penyerta.⁴⁴ Selain itu pasien COVID-19 dengan penyakit yang mendasari atau lanjut usia lebih mungkin mengalami peningkatan kadar PCT.²⁴ Pasien lanjut usia dengan kelemahan yang sudah ada sebelumnya dan multimorbiditas mungkin berhubungan dengan aktivasi kronis terhadap sistem inflamasi. Hal tersebut dapat memperburuk respons inflamasi dan sistem kekebalan terhadap infeksi SARS-CoV-2 sehingga terjadi peningkatan badai sitokin

dan kadar biomarker inflamasi termasuk PCT.⁴⁵ Pasien COVID-19 yang menggunakan ventilasi mekanik invasif dan memiliki komplikasi (ARDS, DIC, dan gagal ginjal) juga dapat mengalami peningkatan kadar PCT yang relatif tinggi.^{21-25,29} Pasien COVID-19 yang parah dapat meningkatkan hiperaktivasi sistem imun, badai sitokin, dan kerusakan multiorgan. Komplikasi yang ada pada pasien COVID-19 akan memperburuk kondisi tersebut sehingga dapat memicu terjadinya peningkatan PCT.³²

Dalam penelitian dengan metode *literature review* ini terdapat kelebihan dan kekurangan. Kelebihan dalam penelitian ini ialah tidak ditemukan literatur yang serupa di Indonesia sehingga dapat dijadikan sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya khususnya di Indonesia. Kekurangan dalam penelitian ini ialah jumlah literatur yang direview masih sedikit karena penelitian tentang prokalsitonin pada COVID-19 masih sangat terbatas

SIMPULAN

PCT dapat berperan sebagai indikator terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19. Selain itu, peningkatan kadar PCT dapat dikaitkan dengan prognosis buruk dan risiko kematian pada pasien COVID-19.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):1-7.
2. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313-24.
3. Sahin AR, Erdogan A, Agaoglu PM, Dineri Y, Cakirci AY, Senel ME, et al. 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature. *Eurasian J Med Oncol*. 2020;4(1):1-7.
4. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 21]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061-9.
8. Yitao Z, Mu C, Ling Z, Shiyao C, Jiaojie X, Zhichong C, et al. Predictors of clinical deterioration in non-severe patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2021;37(3):385-91. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1876005>
9. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(22):2329-30.
10. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1-14.
11. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Med Clin Barcelona*. 2020;155(4):143-51.
12. Shiferaw B, Bekele E, Kumar K, Boutin A, Frieri M. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis. *J Infect Dis Epidemiol*. 2016;2(1):1-4.
13. Matur E, Eraslan E, Çotelioglu Ü. Biology of procalcitonin and its potential role in veterinary medicine. *J Istanbul Vet Sci*. 2017;2(1):16-27.
14. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: for or against?. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(8):1193-5.
15. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017;38(2):59-68.
16. Siregar RA. Manfaat dan peranan procalcitonin. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2018.

17. Gautam S, Cohen AJ, Stahl Y, Valda Toro P, Young GM, Datta R, et al. Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):974–81.
18. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(7):1730–41.
19. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051.
20. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* [Internet]. 2020;1–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1824749>
21. Li HY, Wang JW, Xu LW, Zhao XL, Feng JX, Xu YZ. Clinical analysis of 132 cases COVID-19 from Wuhan. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22847.
22. Asoğlu R, Tibilli H, Afşin A, Türkmen S, Barman HA, Asoğlu E. Procalcitonin is a predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with fatal COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(22):11953–9.
23. Xu Jbo, Xu C, Zhang Rbing Wu M, Pan Ckun, Li Xjje, et al. Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72164-7>
24. Tang J, Lin J, Zhang E, Zhong M, Luo Y, Fu Y, et al. Serum IL-6 and procalcitonin are two promising novel biomarkers for evaluating the severity of COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(22):e26131.
25. Heer RS, Mandal AK, Kho J, Szawarski P, Csabi P, Grenshaw D, et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe COVID-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann Clin Biochem*. 2021;58(5):520–7.
26. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhal FZ, Rahali SY, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*. 2021;141:155428.
27. Nizami DJ, Raman V, Paulose L, Hazari KS, Mallick AK. Role of laboratory biomarkers in assessing the severity of COVID-19 disease. a cross-sectional study. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2021;10(6):2209–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322414/>
28. Ghazanfari T, Salehi MR, Namaki S, Arabkheradmand J, Rostamian A, Rajabnia Chenary M, et al. Interpretation of hematological, biochemical, and immunological findings of COVID-19 disease: biomarkers associated with severity and mortality. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;20(1):46–66.
29. Garrido P, Cueto P, Rovira C, Garcia E, Parra A, Enriquez R, et al. Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. *Am J Emerg Med*. 2021;46:525–31.
30. Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, et al. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;24:100426. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100426>
31. Lugito NPH. Is procalcitonin a part of human immunological response to SARS-CoV-2 infection or just a marker of bacterial coinfection?. *Curr Res Transl Med*. 2021;69(2):103289.
32. Shen Y, Cheng C, Zheng X, Jin Y, Duan G, Chen M, et al. Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of COVID-19: a meta-analysis based on 10 cohort studies. *Med*. 2021;57(6):594.
33. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020;10(2):102–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jppha.2020.03.001>
34. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (80-)*. 2020;368(6490):473–4.
35. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet]. 2020;27(5):1451–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
36. Du H, Dong X, Zhang J jin, Cao Y yuan, Akdis M, Huang P qi, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy*. 2021;76(2):510–32.

37. Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Liu W, Fan X, et al. Clinical characteristics, associated factors, and predicting COVID-19 mortality risk: a retrospective study in Wuhan, China. *Am J Prev Med* [Internet]. 2020;59(2):168–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.05.002>
38. Kembuan MAHN, Mawuntu AHP, Yohanna, Feliana, Tumboimbela MJ. Lower GCS is related to poor outcome among acute stroke patients with COVID-19 in a tertiary referral hospital in Indonesia. 2021;1–9.
39. Ghweil AA, Hassan MH, Khodeary A, Mohamed AO, Mohammed HM, Abdelazez AA, et al. Characteristics, outcomes and indicators of severity for COVID-19 among sample of ESNA quarantine hospital's patients, Egypt: a retrospective study. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2375–83.
40. Marhl M, Grubelnik V, Magdič M, Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):671–7.
41. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. *Hypertension*. 2020;76(1):51–8.
42. Feng T, James A, Doumlele K, White S, Twardzik W, Zahid K, et al. Procalcitonin levels in COVID-19 patients are strongly associated with mortality and ICU acceptance in an underserved, inner city population. *Med*. 2021;57(10):1–11.
43. Purwanto DS, Astrawinata DAW. Pemeriksaan laboratorium sebagai indikator sepsis dan syok septik. *JBM*. 2019;11(1):1–9.
44. Bhopal SS, Bhopal R. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10250):532–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31748-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31748-7)
45. Ticinesi A, Nouvenne A, Prati B, Guida L, Parise A, Cerundolo N, et al. The clinical significance of procalcitonin elevation in patients over 75 years old admitted for COVID-19 pneumonia. *Mediators Inflamm*. 2021;1–10.