

PERAN PROKALSITONIN DAN C REAKTIF PROTEIN SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS TUJUH HARI PADA PASIEN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* DI RSCM

Chrispian Oktafbipian Mamudi,¹ Zulkifli Amin,¹ Rudyanto Sedono,² Cleopas Martin Rumende¹

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam Divisi Resiprologi dan Penyakit Kritis, Fakultas Kedokteran, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta, 10430, Indonesia

²Departemen Anestesiologi dan *Intensive Care*, Fakultas Kedokteran, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta, 10430, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Angka mortalitas ARDS khususnya di RSCM masih tinggi, sebesar 75,3%. Prokalsitonin (PCT) dan *C-reactive protein* (CRP) bisa dipakai sebagai prediktor mortalitas pada ARDS. Saat ini belum didapatkan penelitian yang fokus pada peran PCT dan CRP sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di Indonesia.

Tujuan: Mengetahui peran PCT dan CRP sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM.

Metode: Penelitian ini menggunakan disain kohort prospektif yang dilakukan secara konsekutif pada pasien ARDS di RSCM pada November 2015-Januari 2016.

Hasil: Dari 66 pasien ARDS, 40 (60,61%) meninggal dan 26 (39,39%) hidup. Uji normalitas PCT dan CRP didapatkan distribusi dari data-data tersebut tidak normal. Dengan uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan $p < 0,05$. Median PCT pada yang meninggal sebesar 4,18 (0,08-343,0) dibandingkan yang hidup sebesar 3,01 (0,11-252,30) $p = 0,390$, AUC 0,563 (IK 95% 0,423-0,703). Median CRP pada yang meninggal sebesar 130,85 (9,20-627,78) dibandingkan yang hidup sebesar 111,60 (0,10-623,77) $p = 0,408$, AUC 0,561 (IK 95% 0,415-0,706).

Simpulan: Pemeriksaan PCT dan CRP hari pertama pada penelitian ini belum dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS.

Kata kunci: ARDS, CRP, mortalitas, PCT

ABSTRACT

Background: The mortality rate of ARDS, specifically in RSCM is still high, that is of 75,3%. Procalcitonin and CRP can be used as mortality predictor on ARDS. Until today there is no research focusing in the role of PCT and CRP as seventh day mortality predictor on ARDS patients in Indonesia.

Objectives: To identify the role of PCT and CRP as mortality predictors on seventh day of ARDS patients in RSCM.

Methods: This research used a prospective cohort design that was done consecutively on ARDS patients in RSCM din November 2015 to January 2016.

Results: Out of the 66 patients ARDS, 40 (60,61%) died and 26 (39,39%) survived. The PCT and CRP normality tests results obtained from the distribution of those data are not normal. By using

the Kolmogorov-Smirnov the value of $p < 0,05$ was obtained. The PCT median on those who died is 4,18 (0,08-343,0) compared to those who survived that is 3,01 (0,11-252,30) $p = 0.390$, AUC 0,563 (CI 95% 0,423-0,703). CRP median on those who died is 130,85 (9,20-627,78) compared to those who survived that is 111,60 (0,10-623,77) $p = 0,408$, AUC 0,561 (CI 95% 0,415-0,706).

Address for corespondance :

Chrispian Oktafbipian Mamudi

Divisi Resiprologi dan perawatan kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Nasional Cipto Mangunkusumo Indonesia

Email: chrispianomamudi@yahoo.com

How to cite this article :

PERAN PROKALSITONIN DAN C REAKTIF PROTEIN SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS TUJUH HARI PADA PASIEN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* DI RSCM

Conclusions: *The PCT and CRP tests on first day in this research are not yet available to be used as mortality predictor on seventh day of ARDS patients.*

Keywords: *ARDS, CRP, mortality, PCT*

PENDAHULUAN

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), merupakan salah satu kegawatan di bidang pulmonologi, ditandai dengan disrupsi membran alveolar-kapiler sehingga menyebabkan edema paru dan hipoksemia berat disertai adanya infiltrat difus di kedua lapangan paru dan tanpa tanda klinis atau bukti objektif gagal jantung kiri.¹⁻⁵ *Acute Respiratory Distress Syndrome* dapat disebabkan kelainan paru (langsung) dan ekstra paru (tidak langsung).¹

Tahun 1990, banyak penelitian melaporkan bahwa rerata mortalitas ARDS adalah sebesar 40-70%.⁶ Dua laporan pada tahun 1990, satu dari rumah sakit di Seattle dan satu dari United Kingdom mempunyai rerata mortalitas yang lebih rendah yaitu sebesar 30-40%.⁶ Hartini di RSCM pada tahun 2014, melaporkan kejadian mortalitas sebesar 75,3%.⁷

Acute Respiratory Distress Syndrome biasanya timbul pada pasien dengan kondisi yang merangsang respons inflamasi sistemik, seperti sepsis, pneumonia, trauma, transfusi berulang (hemolis intravascular akut, kontaminasi bakteri dan syok sepsis, reaksi anafilaksis, *transfusion related acute lung injury* (TRALI)), aspirasi dan pankreatitis akut, dengan sepsis menjadi penyebab terbanyak pada ARDS.^{4,8} Kasus ARDS karena infeksi lebih mudah untuk didapatkan dibandingkan noninfeksi. Hartini di RSCM pada tahun 2014, mendapatkan etiologi terbanyak ARDS adalah sepsis (77,7%).⁷ Prokalsitonin (PCT) dan *C-reactive protein* (CRP) adalah penanda biologi yang akan meningkat sebagai respons pada infeksi dan inflamasi.⁹

Prokalsitonin, prekursor dari kalsitonin yang terdiri dari 116 asam amino, disintesis di sel C kelenjar tiroid.^{1,10,11} Sejak awal tahun 1990-an, PCT pertama kali digambarkan sebagai tanda spesifik infeksi bakteri.¹⁰ Pada keadaan fisiologis, kadar PCT rendah bahkan tidak ada, tetapi akan meningkat bila terjadi bakteremia atau fungimia sesuai dengan berat

infeksi.¹² Kepekatan serum PCT meningkat saat inflamasi sistemik, khususnya ketika hal tersebut disebabkan oleh infeksi bakteri.¹² Kadar PCT meningkat saat sepsis.¹⁰ Prokalsitonin dapat mencapai 1000 ng/mL saat sepsis berat dan syok sepsis. Prokalsitonin disekresi dalam 4 jam sejak stimulasi, mencapai puncaknya pada 6 jam dan menurun setelah stres fisiologis terkontrol.¹³

Gambaran utama inflamasi dan kerusakan jaringan adalah peningkatan kadar protein fase akut misalnya CRP, serum amiloid-A, *D-dimer* dan fibrinogen. *C-reactive protein* adalah salah satu golongan protein fase akut yang ditemukan dalam darah, kadarnya akan meningkat sebagai respons pada proses inflamasi.¹⁴ Secara fisiologis berfungsi untuk mengikat *phosphocholine* yang terdapat pada permukaan sel yang telah mengalami kematian, yang akan mengikat sistem komplemen melalui kompleks C1Q. Kadarnya akan meningkat 100 kali dalam 24-48 jam setelah terjadi luka jaringan. *C-reactive protein* secara normal ada dalam serum manusia dalam jumlah yang kecil (<1 mg/L) dan akan meningkat dalam waktu 24-48 jam setelah sel dirangsang oleh senyawa inflamasi. *C-reactive protein* merupakan penanda dini dari mediator inflamasi lain seperti Interleukin 6 (IL-6) dan TNF- α pada proses inflamasi yang terjadi pada aterosklerosis.^{14,15} Peningkatan kadar CRP bersifat nonspesifik tetapi merupakan penanda respons fase akut yang sensitif terhadap senyawa infeksius, stimulus imunologi, kerusakan jaringan dan inflamasi akut lain.¹⁵

Meskipun ARDS banyak dipelajari di seluruh dunia, tapi hanya sedikit data di Indonesia, khususnya di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) yang dapat menghubungkan peran PCT dan CRP sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS. Prokalsitonin langsung dihubungkan dengan beratnya infeksi, sehingga PCT lebih sensitif dibanding CRP dan perhitungan leukosit untuk mengevaluasi berat dan perjalanan dari sepsis.¹⁶ Diharapkan dengan didapatkannya nilai *cutoff* PCT dan CRP pada hari pertama sejak terdiagnosis ARDS sebagai penanda awal, dapat menolong menilai prognosis, membantu dalam penanganan yang tepat dan juga memprediksi mortalitas pada pasien ARDS.

Tang dkk.² di China pada tahun 2014, meneliti tentang kadar *endocan*, PCT, CRP, leukosit dan hitung neutrofil untuk melihat luaran pada ARDS dari Januari 2012 sampai Agustus 2013, dilakukan secara *multicenter* dan satu kali pengambilan sampel darah. Total 42 pasien diobservasi sampai meninggal di rumah sakit atau pulang ke rumah (hidup) dan pasien-pasien dengan keganasan termasuk dalam kriteria eksklusi. Hasil PCT antara yang meninggal median 9,26 (3,88-16,46) ng/mL dan yang hidup 2,59 (0,95-6,25) ng/mL, AUC 0,743, dengan nilai *cutoff* 3,4 ng/mL, sensitivitas 80% dan spesifisitas 63,64%, $p=0,007$ dan CRP yang meninggal median 139,9 (101,2-196,3) mg/L dan yang hidup 113,4 (85,5-170,3) mg/L, $p=0,385$, AUC 0,578, dengan nilai *cutoff* 103,09 mg/L, sensitivitas 75% dan spesifisitas 50%.

Tsantes dkk.¹⁷ di Greece pada tahun 2013, meneliti tentang PCT dan IL-6 untuk membedakan sepsis dan non sepsis penyebab dari ARDS dari Juni 2007 sampai Juni 2010, dilakukan satu kali pengambilan sampel darah dan cairan BAL (*Broncho Alveolar Lavage*). Total 100 pasien diobservasi sampai meninggal di rumah sakit atau pulang ke rumah (hidup) selama 28 dan 90 hari. Tujuh puluh delapan pasien dikelompokkan sebagai pasien medikal dan 22 sebagai pasien bedah. Hasil PCT antara yang meninggal median 1,06 (0,31-2,87) ng/mL dan yang hidup 0,49 (0,20-1,65) ng/mL, $p=0,08$, PCT AUC 0,88 (IK 95% 0,81-0,95), dengan nilai *cutoff* 0,815 ng/mL, sensitivitas 74,1% dan spesifisitas 97,6%.

Tseng dkk.¹ di Taiwan pada tahun 2008, meneliti tentang PCT sebagai penanda prognostik pada ARDS yang disebabkan oleh *Community Acquired Pneumonia* (CAP) dari September 2002 sampai Desember 2003, dilakukan tiga kali pengambilan sampel darah pada hari pertama terdeteksi ARDS, 24 jam dan 72 jam kemudian. Total 22 pasien diobservasi sampai meninggal di rumah sakit atau pulang ke rumah (hidup) selama 14 hari dan 28 hari. Hasil PCT AUC 0,93 (IK 95% 0,74-0,99), dengan nilai *cutoff* 21,91 ng/mL, sensitivitas 88,2% dan spesifisitas 80,0%, $p=0,004$.

Dasar dari dilakukannya penelitian ini adalah masih tingginya angka mortalitas pada ARDS. Angka mortalitas ARDS pada populasi

umum berkisar 40%.¹⁸ Angka mortalitas pada beberapa penelitian bahkan mencapai 70%.⁵ Berdasarkan data rekam medis, angka mortalitas pasien ARDS di RSCM masih tinggi yaitu sebesar 75,3%.⁷

Identifikasi masalah adalah masih tingginya angka mortalitas pada ARDS, belum didapatkan kadar rerata PCT dan CRP di Indonesia untuk pasien ARDS yang meninggal dan bertahan hidup, belum didapatkan adanya nilai *cutoff* hari pertama PCT dan CRP untuk memprediksi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM dan dari pustaka yang didapat oleh peneliti, belum didapatkan adanya penelitian yang fokus pada peran PCT atau CRP sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di Indonesia. Oleh karena itu diperlukan suatu penelitian tersendiri untuk mengetahui peran PCT dan CRP sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM.

Tujuan penelitian adalah mengetahui peran PCT dan CRP sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM, mengetahui proporsi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM, mengetahui beda rerata kadar PCT dan CRP pada ARDS yang meninggal dan bertahan hidup di RSCM, dan mengetahui nilai *cutoff* hari pertama PCT dan CRP untuk memprediksi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM.

TINJAUAN TEORITIS

Acute Respiratory Distress Syndrome adalah sindrom dengan faktor risiko *multiple* yang mencetuskan kejadian insufisiensi pernapasan akut.¹⁹ Definisi dari ARDS selalu berganti tiap waktu. Menurut *American-European Consensus Conference* (AECC) pada tahun 1994, ARDS didefinisikan sebagai kejadian gagal napas akut, dimana terdapat infiltrat di kedua lapangan paru pada foto rontgen dada, hipoksemia dengan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg dan tidak adanya bukti terdapat hipertensi atrium kiri atau tekanan kapiler paru < 18 mmHg (jika diukur) untuk menyingkirkan edema jantung,¹⁹ dengan tambahan terdapat ALI, gagal napas akut yang lebih ringan dan berbeda dengan ARDS hanya dari derajat hipoksemianya yaitu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ antara 200 sampai ≤ 300 mmHg.¹⁹⁻²¹ Sedangkan definisi terbaru menurut kriteria

Berlin 2011, tidak lagi menggunakan ALI. *Acute Respiratory Distress Syndrome* dikelompokkan menjadi tiga, yaitu ringan ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201-300 mmHg dengan *positive end-expiratory pressure* atau PEEP ≥ 5 cmH₂O), sedang ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 101-200 mmHg dengan PEEP ≥ 5 cmH₂O) dan berat ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg dengan PEEP ≥ 5 cmH₂O).²² Diagnosis terjadinya gagal napas akut pada ARDS juga lebih jelas yaitu terkena faktor risiko yang diketahui atau terjadinya perburukan dari gejala pernapasan dalam satu minggu.¹⁹

Acute Respiratory Distress Syndrome dimulai dengan kerusakan pada epitel alveolar dan endotel mikrovaskular. Kerusakan awal dapat diakibatkan *injury* langsung atau tidak langsung. Kedua hal tersebut mengaktifkan kaskade inflamasi, yang dibagi dalam 3 fase yang dapat dijumpai secara tumpang tindih: inisiasi, amplifikasi dan *injury*.²³ Pada fase inisiasi, kondisi yang menjadi faktor risiko akan menyebabkan sel imun dan non imun melepaskan mediator dan modulator inflamasi di dalam paru dan ke sistemik. Pada fase amplifikasi, sel efektor seperti netrofil teraktivasi, tertarik ke dan tertahan di dalam paru. Di dalam organ target tersebut mereka melepaskan mediator inflamasi, termasuk oksidan dan protease, yang secara langsung merusak paru dan mendorong proses inflamasi selanjutnya. Fase ini disebut fase *injury*.²³

Kerusakan pada membran alveolar kapiler menyebabkan peningkatan permeabilitas membran dan aliran cairan yang kaya protein masuk ke ruang alveolar. Cairan dan protein tersebut merusak integritas surfaktan di alveolus dan terjadi kerusakan lebih jauh. Terdapat tiga fase kerusakan alveolus: fase akut (eksudatif), subakut (proliferasif) dan kronik (fibrosis). Pada fase akut (1-6 hari pertama), ditandai edema interstisial dan alveolar, nekrosis sel pneumosit tipe I, denudasi/terlepasnya membran basalis, pembengkakan sel endotel dengan pelebaran *intercellular junction*, terbentuknya membran hialin pada duktus alveolar dan ruang udara dan inflamasi neutrofil. Juga ditemukan hipertensi pulmonal dan berkurangnya *compliance* paru.

Pada fase subakut (7-14 hari), beberapa edema biasanya telah diserap, ada bukti dari upaya perbaikan dengan proliferasi dari sel epitel alveolar tipe II, infiltrasi fibroblast dan beberapa

deposisi kolagen. Pada fase kronik (setelah 14 hari), terdapat perbaikan infiltrasi neutrofil akut (kecuali terdapat pneumonia nosokomial) dengan lebih banyak sel mononuklear dan makrofag alveolar di alveoli, kolagen meningkat dan sering lebih fibrosis, menandakan adanya perbaikan epitel alveolar. Pada sebagian besar pasien, perbaikan berlangsung tanpa fibrosis dan hanya dengan perbaikan bertahap edema dan peradangan akut.^{6,23,24}

Prokalsitonin merupakan prekursor *calcitonin* yang terdiri dari 116 molekul asam amino dengan berat molekul 13 kDa.^{10,12,25-27} Prokalsitonin akan dipecah oleh sel-sel neuroendokrin yang terdapat pada kelenjar tiroid, paru dan pankreas sehingga menghasilkan 3 jenis molekul yaitu *calcitonin*, *katacalcitonin* dan amino-prokalsitonin.^{10,27} Sintesis prokalsitonin berasal dari *calcitonin 1 (Calc-1) gene* yang terdapat pada kromosom 11. Pada orang yang sehat kadar PCT dalam darah sangat rendah yaitu $< 0,1$ ng/mL.²⁷ Lipopolisakarida (LPS) yang merupakan bagian dari endotoksin dapat merangsang sekresi PCT, sehingga kadarnya akan meningkat dalam sirkulasi sistemik dan peningkatannya tidak berkaitan dengan peningkatan *calcitonin* darah. Kadar PCT akan meningkat dalam waktu 3-4 jam, mencapai puncak setelah 6 jam dan menetap selama 24-48 jam, selanjutnya akan dihancurkan oleh *protease* spesifik dengan waktu paruh 25-30 jam.²⁸

Pada infeksi, terjadi reaksi inflamasi yang ditandai dengan adanya sekumpulan sel-sel monosit dan makrofag. Sel-sel monosit dan makrofag yang aktif akan menghasilkan PCT. Namun demikian, pelepasan PCT oleh sel-sel tersebut terjadi hanya sesaat, dalam jumlah yang terbatas dan dalam waktu yang singkat yaitu pada saat terjadinya perlengketan sel-sel tersebut pada endotel. Karena itu sel-sel leukosit bukan merupakan sumber utama bagi peningkatan PCT pada keadaan sepsis.²⁸

Pada infeksi bakteri rangsangan akibat produk bakteri (endotoksin/LPS) dan mediator proinflamasi (misalnya TNF- α dan IL-1 β) akan menyebabkan terjadinya induksi *calcitonin messenger ribonucleic acid (CT mRNA)* yang menyeluruh pada jaringan sehingga menyebabkan terjadinya sekresi yang masif dari beberapa *precursor calcitonin* ke dalam darah

(termasuk PCT). Sebaliknya pada infeksi virus terjadi peningkatan sekresi interferon gamma ($IFN-\gamma$) yang mempunyai efek yang berlawanan dengan $IL-1\beta$ terhadap induksi *CT-mRNA*. Respons pejamu terhadap infeksi virus ditandai dengan adanya peningkatan $IFN-\gamma$ yang selanjutnya akan menghambat mRNA sehingga mengurangi peningkatan sekresi PCT. Efek antagonis antara $IFN-\gamma$ dan $IL-1\beta$ terhadap induksi *CT-mRNA* dan sekresi PCT merupakan fenomena yang penting secara klinis untuk membedakan infeksi bakteri dan virus.²⁹ Pada keadaan sepsis sel-sel parenkim paru, hati, otak, otot dan jaringan lemak merupakan sumber utama PCT sehingga kadarnya dapat meningkat hingga lebih dari 10.000 kali lipat nilai normal.^{30,31}

Proses inflamasi pada saluran napas terjadi karena adanya respons imun pejamu terhadap berbagai komponen dinding kuman. Respons imun pada saluran napas secara imunologis terdiri dari 2 jenis *innate* (natural) *immunity* dan *adaptive* (acquired) *immunity*.³² Bakteri yang berukuran $\leq 1 \mu m$ akan memasuki saluran napas hingga mencapai permukaan alveoli dan kemudian akan berinteraksi dengan komponen yang terlarut dalam cairan alveoli (misalnya Immunoglobulin G (IgG), komplemen, surfaktan) dan dengan makrofag alveoli. Dalam keadaan normal leukosit yang mengisi rongga alveoli sebagian besar terdiri dari makrofag (hampir 95%) sedangkan sisanya terdiri dari limfosit (1-4%) dan netrofil (1%). Karena itu makrofag alveoli merupakan sel fagosit utama pada *innate immunity* di saluran napas dan paru. Selain fungsi fagositosis makrofag juga berperan sebagai *antigen presenting cell* dan sebagai sel yang dapat memproduksi sitokin-sitokin proinflamasi. Makrofag alveoli dapat memproduksi beberapa sitokin yang penting dalam proses inflamasi yaitu $TNF-\alpha$ yang berfungsi sebagai mediator inflamasi dan $IL-1$ yang berfungsi sebagai pirogen endogen dan berperan dalam aktivasi sel T *helper*. Endotoksin, $IL-1$, $IL-6$ dan $TNF-\alpha$ dapat merangsang produksi PCT oleh hati dan sel makrofag di berbagai organ sebelum timbulnya gejala-gejala pneumonia. Kadar PCT akan meningkat dalam waktu 2-3 jam, mencapai puncaknya setelah 6 jam dan menetap selama 24-48 jam, kemudian akan menurun ke kadar semula dalam 2 hari berikutnya.³²

Pemeriksaan kadar PCT dapat dilakukan baik secara kuantitatif maupun semikuantitatif. Pemeriksaan PCT secara kuantitatif yang saat ini tersedia dan banyak digunakan secara luas adalah yang dibuat oleh *Brahms Diagnostica*, Berlin, *Germany* dengan menggunakan *sandwich immunoluminometric method*. Metode ini menggunakan *antibody monoclonal* yang spesifik terhadap 2 jenis antigen, satu diantaranya berikatan dengan *C-terminal region* (*katacalcin*) dan yang lainnya (yang dilabel dengan *fluorescent acridium ester*) berikatan dengan *calcitonin*.³³ Permukaan dalam tabung dilapisi dengan antibodi *katacalcin*, yang berikatan dengan PCT dalam sampel pasien dan kemudian berikatan dengan antibodi yang telah dilabel dengan *luminescent* untuk selanjutnya membentuk *sandwich complex*. Intensitas sinyal yang timbul diukur dengan menggunakan luminometer dan nilainya berbanding langsung dengan konsentrasi PCT, yang hasilnya dikalkulasi berdasarkan kurva standard. Batas kadar yang dapat dideteksi adalah 0,1 ng/mL. Untuk pemeriksaan ini diperlukan 20 μL plasma dan dapat dikerjakan dalam 2 jam.^{28,34}

Pemeriksaan kadar PCT semikuantitatif dengan teknik *imunokromatografi* dapat dilakukan secara *bedside*. Pada pemeriksaan ini diambil 200 μL darah EDTA dan dimasukkan ke dalam tes strip. Prokalsitonin yang terdapat dalam sampel akan berikatan dengan antibodi anti-*katacalcin* untuk membentuk *colloidal gold*. Kompleks ini akan bergerak akibat adanya gaya kapiler melalui tes strip dan kemudian akan terlihat *sandwich complex* berupa suatu pita yang berwarna kemerahan. Intensitas warna yang didapat berkaitan dengan kadar PCT.³⁵

C-reactive protein adalah suatu protein yang dihasilkan oleh hati, terutama saat terjadi infeksi atau inflamasi di dalam tubuh.²⁷ Protein ini tidak bersifat spesifik, sehingga lokasi atau letak organ yang mengalami infeksi atau inflamasi tidak dapat diketahui.³⁵ Pemeriksaan CRP juga telah dikembangkan menjadi *high-sensitivity CRP* sehingga dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya penyakit jantung di masa depan.³⁵ Pada pasien penderita penyakit autoimunitas, CRP juga dapat dihasilkan tubuh dalam jumlah besar, contohnya pada penderita rheumatoid arthritis, lupus atau vasculitis.³⁵

Gambaran utama dari inflamasi dan kerusakan jaringan adalah peningkatan kadar protein fase akut misalnya CRP, serum amiloid-A, *D-dimer* dan fibrinogen. *C-reactive protein* adalah salah satu golongan protein fase akut yang ditemukan dalam darah, kadarnya akan meningkat sebagai respon pada proses inflamasi.¹⁴ Secara fisiologis berfungsi untuk mengikat *phosphocholine* yang terdapat pada permukaan sel yang telah mengalami kematian, yang akan mengikat sistem komplemen melalui kompleks c1q. *C-reactive protein* merupakan anggota dari protein pentraxin dengan berat massa molekul 25106 Da. Istilah CRP pertama kali dilaporkan oleh Tiller dan Francis pada tahun 1930, disebabkan senyawa ini dapat bereaksi dengan polisakarida C somatik dari *streptococcus pneumoniae*.³⁶ Gen yang mengatur pembentukan CRP ini terdapat pada kromosom pertama 1q21-q23. Kadarnya akan meningkat 100x dalam 24-48 jam setelah terjadi luka jaringan. *C-reactive protein* secara normal ada dalam serum manusia dalam jumlah yang kecil dengan kadar <1 mg/L dan akan meningkat dalam waktu 24-48 jam setelah sel dirangsang oleh senyawa inflamasi. Sitokin dari IL-6 merupakan stimulator utama produksi dan sekresi CRP oleh sel hati. Pada kultur sel hepatosit, ditemukan bahwa IL-6 adalah penginduksi utama untuk transkripsi m-RNA, CRP, IL-1 sendiri tidak aktif tetapi sinergis dengan IL-6. Promotor gen CRP terdiri dari 2 *Acute Phase Respons Elements* (APRE). *Acute Phase Respons Elements* 2 mengandung NF-IL-6 *binding site* yang merupakan faktor transkripsi yang diinduksi oleh IL-6 dan diaktivasi oleh *Protein Kinase C* (PKC)-*dependent phosphorylation*. Sitokin lain seperti IL-1, TNF- α dan *Transforming Growth Factor* (TGF- β) juga berperan dalam sintesis CRP. Penelitian laboratorium maupun klinis menunjukkan bahwa aterosklerosis bukan sekedar penyakit dengan deposisi lemak, namun terutama juga merupakan suatu proses inflamasi dari mulai awal terjadi atherogenesis, sampai timbul gejala klinis yang disertai dengan koyaknya plak dan trombosis. Monosit, makrofag, dan limfosit T terdapat dalam plak aterosklerosis di dinding arteri. Pada daerah bahu dari plak, yaitu daerah yang paling rentan terhadap koyaknya plak, banyak terdapat

sel inflamasi seperti makrofag dan monosit. Sitokin seperti IL-6, TNF- α yang menstimulasi produksi protein fase akut oleh hati seperti CRP, meningkatkan kejadian vaskular. *C-reactive Protein* merupakan penanda dini dari mediator inflamasi lain seperti IL-6 dan TNF- α pada proses inflamasi yang terjadi pada aterosklerosis.^{14,15,36}

Peningkatan kadar CRP adalah non spesifik tetapi merupakan penanda respon fase akut yang sensitif terhadap senyawa infeksius, stimulus imunologik, kerusakan jaringan dan inflamasi akut lain. Peningkatan kadar CRP juga terjadi pada inflamasi kronik, yang meliputi penyakit autoimun dan malignansi. Inflamasi kronik merupakan komponen yang penting dalam perkembangan dan progresi aterosklerosis. Pada reaksi inflamasi, kadar CRP paralel dengan respon inflamasi yang akan terus meningkat sampai tiga bulan atau lebih pada penderita yang perjalanan klinisnya buruk dan kembali turun pada kadar yang tidak terdeteksi setelah inflamasi mereda selama 6 bulan. Kadar CRP yang diperiksa dari dalam darah donor yang sehat didapatkan median 0,8 mg/L. Kadar nilai normal akan berbeda pada setiap laboratorium, secara umum dikatakan normal kadarnya bila didapatkan antara 0-1,0 mg/dL atau < 10 mg/L. Pada keadaan akut inflamasi dapat meningkat sampai lebih dari 500 mg/L (10.000X), nilai tersebut akan keluar setelah pemeriksaan selama 24 jam di laboratorium. Jika terjadi proses akut inflamasi, kadarnya akan mulai meningkat 6 jam berikutnya dan mencapai puncaknya dalam 48 jam, CRP memiliki waktu paruh \pm 12-19 jam, selama proses inflamasi terjadi kadarnya akan terus konstan sampai proses tersebut berhenti.^{37,38}

Konsentrasi normal pada manusia normal adalah sekitar <5 mg/L dan kadarnya akan sedikit meningkat di atasnya pada usia tua. Kadar yang cukup tinggi ditemukan pada wanita hamil trimester terakhir, inflamasi sedang dan infeksi virus sekitar 10-40 mg/L dan kadarnya akan meningkat menjadi 40-200 mg/L bila didapatkan pada proses inflamasi aktif dan infeksi bakteri, sedangkan pada infeksi bakteri yang parah serta luka bakar akan didapatkan peningkatan sampai >200 mg/L.³⁷

Pada pemeriksaan CRP, maka CRP dianggap sebagai antigen yang akan ditentukan

dengan menggunakan suatu antibodi spesifik (antibodi anti CRP). Dengan suatu antisera yang spesifik, CRP (antigen yang larut) dalam serum yang mudah dipresipitaskan. Jadi pada dasarnya, pemeriksaan CRP dapat dilakukan dengan cara, imunoturbidimetri menggunakan Roche automated clinical chemistry analyzers. *C-reactive protein* dalam serum akan mengikat antibodi spesifik terhadap CRP membentuk suatu kompleks imun. Kekeruhan (*turbidity*) yang terjadi sebagai akibat ikatan tersebut diukur secara fotometris (kualitatif). Konsentrasi dari CRP ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran turbidimetrik. Sampel yang berisi CRP (sebagai antigen) ditambah dengan R1 (*buffer*) kemudian ditambah R2 (latex antibodi anti CRP) dan dimulai reaksi dimana antibodi anti CRP yang berikatan dengan mikropartikel latex akan bereaksi dengan antigen dalam sampel untuk membentuk kompleks antigen antibodi.³⁹

METODE

Penelitian ini menggunakan disain kohort prospektif yang dilakukan secara konsekutif untuk mengetahui peran PCT dan CRP sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM November 2015-Januari 2016. Populasi target adalah pasien-pasien dengan diagnosis ARDS. Populasi terjangkau adalah pasien-pasien dengan diagnosis ARDS di ruang IGD, ICU/HCU, dan bangsal RSCM November 2015-Januari 2016. Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penerimaan. Kriteria inklusi adalah pasien-pasien di ruang IGD, ICU/HCU, bangsal RSCM yang terdiagnosis ARDS sesuai kriteria Berlin 2011, usia 18 tahun atau lebih dan keluarga bersedia pasien ikut dalam penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan tanda-tanda *overload* dan pasien riwayat sirosis hepatitis. Kriteria *dropout* adalah pasien yang pulang paksa sebelum 7 hari observasi. Variabel bebas adalah kadar PCT dan CRP. Variabel tergantung adalah mortalitas. Alur penelitian adalah pada saat pasien terdiagnosis ARDS, dilakukan pemeriksaan kadar PCT, CRP dalam 6-24 jam sesudah onset ARDS, dilakukan observasi selama 7 hari dan dilakukan analisis statistik.

Instrumen pengumpulan data terdiri dari borang penelitian pasien yang berisi penjelasan tentang pengambilan darah dan cara pemeriksaan darah. Pengambilan sampel serum darah untuk PCT dan CRP sebanyak 2,5 cc, pada 6-24 jam pertama sesudah terdiagnosis ARDS. Seluruh data yang telah dicatat pada lembar formulir penelitian akan dipindahkan ke media penyimpanan elektronik untuk kodifikasi data. Analisis dilakukan dengan menggunakan program statistik SPSS 20.0. Deskripsi data kategorikal disajikan dalam jumlah dan persentase. Data numerik dengan sebaran normal disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku. Data numerik dengan sebaran tidak normal disajikan dalam bentuk median dan rentang. Variabel faktor-faktor yang memengaruhi mortalitas sebagai variabel bebas dan variabel mortalitas sebagai terikat. Data variabel bebas berupa numerik dan variabel terikat berupa kategorikal. Variabel faktor-faktor yang memengaruhi mortalitas diuji dengan analisis bivariat (menggunakan uji t tidak berpasangan bila memenuhi persyaratan distribusi normal atau menggunakan uji *Mann Whitney* apabila tidak memenuhi persyaratan). Untuk menentukan *cutoff* PCT dan CRP dipakai kurva ROC dengan mencari sensitivitas dan spesifisitas yang terbaik. Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapat persetujuan lebih dahulu dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Informed consent* diberikan kepada keluarga yang secara legal bertanggung jawab kepada subjek penelitian sebelum penelitian dimulai.

HASIL

Penelitian dilakukan pada bulan November 2015 sampai Januari 2016. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif terhadap pasien dengan diagnosis ARDS sampai terpenuhinya jumlah sampel. Selama periode penelitian, peneliti berhasil mendapatkan 74 pasien ARDS yang dirawat di RSCM yang memenuhi kriteria penerimaan. Dari 74 pasien tersebut, 66 pasien masuk kriteria inklusi dan 8 pasien dikeluarkan dari sampel penelitian (terdiri dari 5 pasien data tidak lengkap, 1 pasien sirosis dan 2 pasien gagal jantung. Dari 66 pasien selama

perawatan, 40 (60,61%) pasien meninggal dan 26 (39,39%) pasien hidup. Uji normalitas PCT dan CRP didapatkan distribusi dari data-data tersebut tidak normal. Dengan uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan $p < 0,05$. Median PCT pada yang meninggal sebesar 4,18 (0,08-343,0) dibandingkan yang hidup sebesar 3,01 (0,11-252,30) dengan $p = 0,390$. Median CRP pada yang meninggal sebesar 130,85 (9,20-627,78) dibandingkan yang hidup sebesar 111,60 (0,10-623,77) dengan $p = 0,408$. Kemampuan diskriminasi dari kadar PCT ini untuk membedakan pasien-pasien dalam memprediksi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS adalah kurang baik (AUC 0,563 dengan $p = 0,390$ dan IK 95% 0,423-0,703). Kemampuan diskriminasi dari kadar CRP ini untuk membedakan pasien-pasien dalam memprediksi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS adalah kurang baik (AUC 0,561 dengan $p = 0,409$ dan IK 95% 0,415-0,706).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini digunakan *all-cause-mortality* sebagai luaran (*outcome*). Luarannya pasien dinilai saat pasien memasuki observasi selama 7 hari. Dasar dari pemilihan luaran 7 hari adalah patofisiologi kerusakan alveolus yaitu pada fase akut (1-6 hari pertama). Angka mortalitas subjek pada penelitian ini sebesar 60,61%. Angka mortalitas ini lebih rendah dari penelitian retrospektif oleh Hartini⁷ di RSCM pada tahun 2014, sebesar 75,3%, yang menunjukkan bahwa penanganan ARDS di RSCM sudah memperlihatkan hasil yang lebih baik. Tingginya angka mortalitas kemungkinan disebabkan oleh beratnya penyakit pada saat pasien pertama masuk rumah sakit dan tidak membaiknya reaksi inflamasi karena respon yang buruk saat penanganan awal.² Proses inflamasi juga bisa membuat terjadinya MODS dan kematian.²

Acute Respiratory Distress Syndrome adalah sindrom heterogen yang berhubungan dengan interaksi yang kompleks antara kondisi yang mempengaruhi, komorbid dan faktor genetik utama.¹¹ Pengobatan yang berhasil pada satu subgroup mungkin tidak berhasil pada subgroup yang lainnya.¹¹ Angka mortalitas ini jauh lebih tinggi apabila dibandingkan dengan penelitian di

luar negeri. Penelitian di Negara-negara Eropa, Amerika Serikat dan Australia menunjukkan mortalitas pasien ARDS berkisar antara 35-45%.^{21,40,41} Sedangkan mortalitas pasien ARDS di China tahun 2003 sebesar 52%.⁴² Di negara maju, penanganan terhadap pasien sepsis yang merupakan penyebab terbanyak terjadinya ARDS semakin baik. Perawatan suportif terhadap pasien kritis juga semakin berkembang. Disamping itu penggunaan ventilator mekanik pada pasien ARDS juga semakin luas.⁴⁰

Distribusi PCT pada penelitian ini mempunyai sebaran tidak normal, sehingga disajikan dalam bentuk median dan rentang. Median PCT pada yang meninggal sebesar 4,18 (0,08-343,0) dibandingkan yang hidup sebesar 3,01 (0,11-252,30) dengan $p = 0,390$, sehingga tidak berbeda bermakna pada statistik, tapi dengan memperhatikan median baik yang meninggal dan yang hidup di atas, perbedaan 1,17 (4,18-3,01) penting untuk menjadi perhatian secara klinis. Rentang yang terlalu jauh dan beragamnya penyakit dasar yang menyebabkan ARDS membuat distribusi PCT pada penelitian ini menjadi tidak normal. Tsantes dkk.¹⁷ di Greece pada tahun 2013, mendapatkan hasil tidak berbeda bermakna, PCT sepsis dan non sepsis pada ARDS antara yang meninggal median 1,06 (0,31-2,87) ng/mL dan yang hidup 0,49 (0,20-1,65) ng/mL, $p = 0,08$. Tang dkk.² di China pada tahun 2014, mendapatkan hasil berbeda bermakna, PCT pada ARDS antara yang meninggal median 9,26 (3,88-16,46) ng/mL dan yang hidup 2,59 (0,95-6,25) ng/mL, $p = 0,007$, penelitian ini mempunyai dasar penyakit yang sama dimana sebagian besar adalah pneumonia dengan komorbid hipertensi dan penyakit jantung dan dieksklusinya pasien-pasien keganasan, sedangkan pada penelitian ini sebagian besar adalah pneumonia dengan komorbid kanker, diabetes melitus, penyakit ginjal kronik dan stroke. Penelitian ini hampir sama dengan penelitian oleh Tsantes dkk.¹⁷ yang mendapatkan hasil tidak berbeda bermakna, yaitu dari sepsis oleh pneumonia dengan dasar penyakit yang beragam. Berdasarkan patofisiologi pada ARDS terdapat fase inisiasi, amplifikasi dan *injury*.²³ Hasil PCT yang tinggi didapatkan pada pasien paska operasi dan dua sampel dengan sepsis pada pneumonia yang mendapatkan hasil PCT

yang tinggi (252,3 dan 343), kemungkinan hasil tinggi tersebut didapatkan pada fase injury dikarenakan kerusakan pada membran alveolar kapiler menyebabkan peningkatan permeabilitas membran dan aliran cairan yang kaya protein masuk ke ruang alveolar. Cairan dan protein tersebut merusak integritas surfaktan di alveolus dan terjadi kerusakan lebih jauh.^{6,23,24}

Distribusi CRP pada penelitian ini mempunyai sebaran tidak normal, sehingga disajikan dalam bentuk median dan rentang. Median CRP pada yang meninggal sebesar 130,85 (9,20-627,78) dibandingkan yang hidup sebesar 111,60 (0,10-623,77) dengan $p=0,408$, sehingga tidak berbeda bermakna pada statistik, tapi dengan memperhatikan median baik yang meninggal dan yang hidup di atas, perbedaan 26,05 (128,40-102,35) penting untuk menjadi perhatian secara klinis. Rentang yang terlalu jauh dan beragamnya penyakit dasar yang menyebabkan ARDS membuat distribusi CRP pada penelitian ini menjadi tidak normal. Tang dkk.² di China pada tahun 2014, mendapatkan hasil tidak berbeda bermakna CRP pada ARDS antara yang meninggal median 139,9 (101,2-196,3) mg/L dan yang hidup 113,4 (85,5-170,3) mg/L, $p=0,385$. Penelitian ini hampir sama dengan penelitian Tang,² yang mendapatkan hasil tidak berbeda bermakna karena sebagian besar 95,78% disebabkan oleh sepsis pada pneumonia, dimana CRP lebih sensitif untuk reaksi inflamasi sitemik dibanding PCT dalam mendeteksi infeksi bakteri.^{25,33}

Penilaian *cutoff* untuk PCT tidak dilakukan karena pada pasien yang hidup dan yang meninggal tidak didapatkan $AUC>0,7$ dan $p<0,05$. Kemampuan diskriminasi dari kadar PCT untuk membedakan pasien-pasien dalam memprediksi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS adalah kurang baik (AUC 0,563 dengan $p=0,390$ dan IK 95% 0,423-0,703), sehingga kami tidak dapat mengambil nilai *cutoff* untuk PCT pada penelitian ini. Pemeriksaan PCT hari pertama pada penelitian ini belum dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS. Tsantes dkk.¹⁷ di Greece pada tahun 2013 mendapatkan AUC 0,88 (IK 95% 0,81-0,95), dengan nilai *cutoff* PCT 0,815 ng/mL, sensitivitas 74,1% dan spesifisitas 97,6%, $p=0,08$, pada ARDS yang disebabkan

sepsis dan non sepsis. Tseng dkk.¹ di Taiwan pada tahun 2008, mendapatkan AUC 0,93 (IK 95% 0,74-0,99), dengan nilai *cutoff* PCT 21,91 ng/mL, sensitivitas 88,2% dan spesifisitas 80,0%, $p=0,004$, pada ARDS yang disebabkan oleh CAP. Tang dkk.² di China pada tahun 2014, mendapatkan AUC 0,743, dengan nilai *cutoff* PCT 3,4 ng/mL, sensitivitas 80% dan spesifisitas 63,64%, $p=0,007$, pada ARDS.

Penilaian *cutoff* untuk CRP tidak dilakukan karena pada pasien yang hidup dan yang meninggal tidak didapatkan $AUC>0,7$ dan $p<0,05$. Kemampuan diskriminasi dari kadar CRP untuk membedakan pasien-pasien dalam memprediksi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS adalah kurang baik (AUC 0,561 dengan $p=0,408$ dan IK 95% 0,415-0,706), sehingga kami tidak dapat mengambil nilai *cutoff* untuk CRP pada penelitian ini. Pemeriksaan CRP hari pertama pada penelitian ini belum dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS. Tang dkk.² di China pada tahun 2014, mendapatkan AUC 0,578, dengan nilai *cutoff* CRP 103,09 mg/L, sensitivitas 75% dan spesifisitas 50%, $p=0,385$, pada ARDS.

Sepanjang penelusuran yang telah dilakukan oleh peneliti, belum ditemukan penelitian lain yang meneliti peran PCT dan CRP pada pasien ARDS di Indonesia. Penelitian ini menyertakan 66 subjek, yang dirawat di RSCM baik di IGD, ICU, HCU, maupun bangsal rawat inap sebagai subjek penelitian akan lebih menggambarkan populasi pasien ARDS yang sebenarnya mengingat tidak semua pasien ARDS di Indonesia bisa dirawat di ICU. Walaupun penelitian ini tidak mendapatkan hasil yang bermakna secara statistik, tapi mengingat secara patofisiologi PCT dan CRP akan meningkat pada kasus inflamasi sitemik, maka penelitian ini bermakna secara fungsi jika terjadi peningkatan kadar PCT, bisa dipakai untuk penilaian infeksi khususnya infeksi bakteri dan peningkatan kadar CRP, bisa dipakai untuk penilaian inflamasi agar dapat dilakukan pengobatan yang optimal pada pasien ARDS.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu, penyakit dasar yang berbeda dan kadar PCT serta CRP yang tidak dimonitor setiap hari. Penelitian ini adalah penelitian prognostik untuk mengetahui peran PCT dan CRP sebagai

prediktor mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM. Terdapat beberapa variabel yang berpengaruh terhadap mortalitas pada ARDS seperti usia pasien, beratnya kondisi pasien (APACHE II), komorbiditas, etiologi, penggunaan ventilator mekanik, rasio PaO₂/FiO₂, PCT dan CRP. Pada penelitian ini peneliti hanya meneliti PCT dan CRP saja dan untuk sementara mengabaikan variabel yang lain. Dasar untuk tidak dimasukkannya variabel-variabel di atas adalah masalah visibilitas pada penelitian yang tidak akan tercapai jika peneliti memasukkan variabel tersebut.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, didapatkan proporsi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM adalah sebesar 60,56%. Median PCT dan median CRP pada pasien ARDS yang meninggal tidak berbeda bermakna dibanding dengan yang bertahan hidup. Pada penelitian ini, tidak dapat dilakukan penilaian *cutoff* hari pertama PCT dan *cutoff* hari pertama CRP dalam memprediksi mortalitas tujuh hari pada pasien ARDS di RSCM.

SARAN

Dilakukan penelitian yang memasukkan variabel-variabel yang berpengaruh pada mortalitas selain PCT dan CRP, dilakukan penelitian prediksi mortalitas tiga hari, dilakukan pemeriksaan PCT dan CRP secara serial untuk melihat respon pengobatan dan diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai peran PCT dan CRP sebagai prediktor mortalitas pada ARDS yang difokuskan pada dasar penyakit tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tseng JS, Chan, MC, Hsu JY, Kuo BIT, Wu CL. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology*.2008; 13;505-509.
2. Tang L, Zhao Y, Wang D, Deng W, Li C, Li Q, et al. Endocan levels in peripheral blood predict outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome. In Y. Denizot (Ed.). *Mediators of Inflammation*. China: Hindawi Publishing Corporation.2014

3. Amin, Z. Acute Respiratory Disease Syndrome. Dalam Z. Dahlan, Z. Amin, A.Y. Soeroto (Eds.). *Kompendium Tatalaksana Respirologi & Respirasi Kritis*.2013. Bandung: PERPARI cabang Bandung.
4. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *CHEST*.2010;138:559-567.
5. Sharif N, Irfan M., Hussain J, Khan J. Factors associated within 28 days in hospitals mortality of patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. In A. Kotanidou (Ed.). *BioMed Research International*. Pakistan: Hindawi Publishing Corporation.2013
6. Raghavendran K, Pryhuber GS, Chess PR., Davidson BA, Knight PR, Notter RH. Pharmacotherapy of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Curr Med Chem*.2008;15:1911-24.
7. Hartini K. Faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien Acute Respiratory Distress Syndrome yang dirawat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Tesis, Program PPDS 1 Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia.2014; Jakarta.
8. World Health Organization Blood Transfusion Safety. *The clinical use of blood*.2002. Geneva
9. Cruciani M. Meta-analyses of diagnostic tests in infectious diseases: how helpful are they in the intensive care setting? *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*.2011;3:103-108.
10. Yuan LY, Ke ZQ, Wang M, Li Y. Procalcitonin and C-Reactive Protein in the diagnosis and prediction of Spontaneous Bacterial Peritonitis associated with chronic severe Hepatitis B. *Ann Lab Med*. 2013;33:449-54.
11. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*.2010; 35:805-11.
12. Edouard LC, Gue´rin V, Combes A, Louis TJ, Ayed SB, Bernard M., et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of Ventilator-associated Pneumonia.

- Am J Respir Crit Care Med.2005;171:48-53.
13. Hicksa CW, Engineera RS, Benoite JL, Dasarathy S, Christensone RH, Peacock WF. Procalcitonin as a biomarker for early sepsis in the emergency department. *Eur J Emerg Med.*2014;00:1-6.
 14. Ladvall C, Jood K, Blomstrand C, Nilsson S, Jern C, Ladvall P. Serum C-Reactive Protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke.* 2006;37: 2018-23.
 15. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-Reactive Protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33:2459-2464.
 16. Tian G, Pan SY, Mac G, Liao W, Su QQ, Gu BC, et al. Serum levels of procalcitonin as a biomarker for differentiating between sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in the neurological Intensive Care Unit. *J Clin Neurosci.*2014;21:1153-8.
 17. Tsantes A, Tsangaris I, Kopterides P, Kapsimali V, Antonakos G, Zerva A, et al. The role of procalcitonin and IL-6 in discriminating between septic and non-septic causes of ALI/ARDS: a prospective observational study. *Clin Chem Lab Med.*2013;51:1535-42.
 18. Chen H, Cheng ZB, Yu RG. Procalcitonin as a predictor of moderate to severe Acute Respiratory Distress Syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a study protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open.*2014;4:1-5.
 19. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S., Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Acute Respiratory Distress Syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis.*2013; 5:326-34.
 20. Donahoe M. Acute Respiratory Distress Syndrome: a clinical review. *Pulm Circ.*2011;1:192-211.
 21. Buisson CB, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K., et al. Epidemiology and outcome of Acute Lung Injury in European Intensive Care Units results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.*2004;30:51-61.
 22. Pneumatikos, I., Papaioannou VE. The new Berlin definition: What is, finally, the ARDS? *PNEUMON.*2012; 25:365-368.
 23. Amin Z., Purwoto J. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Dalam A.W. Sudoyo, B. Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata, S. Setiati (Eds.). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (4th ed.). 2011. Jakarta: Penerbit FKUI.
 24. Matthay MA, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.*2011;6:147-163.
 25. Koutroulis I, Loscalzo SM, Kratimenos P, Singh S, Weiner E, Syriopoulou V, et al. Clinical applications of procalcitonin in pediatrics: an advanced biomarker for inflammation and infection-can it also be used in trauma? In R. Pezzilli (Ed.). *International Scholarly Research Notices.* Philadelphia: Hindawi Publishing Corporation.2014
 26. Jiang L, Feng B, Gao D, Zhang Y. Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II scores in patients with sepsis. *J Int Med Res.*2015;0:188-95.
 27. O'connor E, Venkatesh B, Lipman J, Mashongonyika C, Hall J. Procalcitonin in critical illness. *Crit Care Resusc.*2001;3:236-243.
 28. Linscheid P, Seboek D, Nysten ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin i gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.*2003;144:5578-84.
 29. Christ CM., Jaccard SD, Bingisser R., Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.*2004;363:600-7.
 30. Becker KL, Nysten ES, White JC, Muller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.*2004; 89:1512-25.

31. Oppert M, Reinicke A, Müller C, Barckow D, Frei U, Uwe EK. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*.2002;53:167-170.
32. Levinson W, (Ed.). *Medical microbiology & immunology*. Toronto: Lange Medical Books/McGraw-Hill.2004
33. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*,2000;26:148-152.
34. Elecsys BRAHMS.PCT Procalcitonin [package insert]. 2011. Indianapolis, IN: Roche Diagnostics GmbH.
35. Ridker PM. C-reactive protein a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*.2003;108:e81-85.
36. Lelubre C, Anselin S, Boudjeltia KZ, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. In A. Gerlach (Ed.). *BioMed Research International*. Belgium. Hindawi Publishing Corporation.2013
37. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Hayes MK, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-Reactive Protein and risk of ischemic stroke and Transient Ischemic Attack the Framingham Study. *Stroke*.2001;32:2575-79.
38. Sun YV, Lazarus A, Smith JA, Chuang YH, Zhao W, Turner ST, et al. Gene-specific DNA methylation association with serum levels of C-Reactive Protein in African Americans. *PLoS ONE*.2013;8:e73480-73488.
39. CRPL3 c-Reactive Protein Gen.3 [package insert]. 2008. Indianapolis, IN: Roche Diagnostics GmbH.
40. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD. Recent trends in Acute Lung Injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med*.2009;37:1574-9.
41. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in three Australian states. *Am J Respir Crit Care Med*.2002;165:443-8.
42. Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, Wu W, Bernard GR, Thompson BT, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with Acute Lung Injury. *CHEST*.2010;137:288- 96.