

Prokalsitonin, RNL, dan Ko-Infeksi Bakteri sebagai Prediktor COVID-19 Derajat Berat dan Kritis

Procalcitonin, RNL, and Bacterial Co-Infection as Predictor in Severe-Critical COVID-19 Patients

Aninda Dinar Widiyanti^{1*}, Verawati Sulaiman², Dian Wahyu Tanjungsari³,
Farida Murtiani¹, Siti Maemun^{1,4}

¹Tim Kerja Penelitian, RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso
Jalan Sunter Permai Raya, Jakarta utara 14340

²KSM Mikrobiologi Klinis, RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso
Jalan Sunter Permai Raya, Jakarta utara 14340

³KSM Patologi Klinis, RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso
Jalan Sunter Permai Raya, Jakarta utara 14340

⁴Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Respati Indonesia
Jalan Bambu Apus I No. 3 Cipayung, Jakarta Timur 13890

*E_mail:dinaraninda@gmail.com

Received date: 30-03-2024, Revised date: 30-05-2024, Accepted date: 20-06-2024

ABSTRAK

Pada COVID-19 kritis-berat, terjadi respons imun berlebihan yang disebut badai sitokin. Respons imun ini berkaitan dengan meningkatnya *biomarker*, seperti prokalsitonin (PCT) dan rasio neutrofil-limfosit (RNL). Prevalensi koinfeksi bakteri juga masih merupakan subjek penelitian. Tujuan penelitian ini mengetahui korelasi PCT, RNL, koinfeksi bakteri dan luaran. Kami mengadakan studi observasional kohort retrospektif dengan data sekunder dari rekam medis dan laporan harian Covid-19 dari Maret 2020-Desember 2022. Pengumpulan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling* dengan inklusi pasien COVID-19 terkonfirmasi RT-PCR derajat berat-kritis, dan parameter laboratorium lengkap (Hb, RNL, eGFR, dan kultur mikrobiologi). Analisis dilakukan secara univariat dan bivariat meliputi uji komparasi untuk mengetahui perbedaan biomarker tiap kelompok keparahan dan luaran serta kurva ROC. Kami mempelajari 515 data dan menemukan sebagian besar mengalami COVID-19 berat ($n=318$; 61.7%) dengan mortalitas mencapai 298 orang (57.9%). Rerata PCT 3.49 ± 11.79 (0.01-108.96) dan rerata RNL 13.37 ± 13.15 (0.27-98.00). Korelasi derajat keparahan COVID-19 dengan PCT (OR 2.3, $p=0.016$) dan RNL (OR 1.9, $p=0.003$) dapat dikonfirmasi. Sementara kultur urin dan sputum yang terdeteksi bakteri berhubungan dengan durasi hari rawat.

Kata kunci: COVID-19, Prokalsitonin, Rasio Neutrofil-Limfosit

ABSTRACT

In severe-critical cases of COVID-19, a cytokine storm leads to an excessive immune response. This immune response is associated with increased biomarkers such as Procalcitonin (PCT) and the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR). The prevalence of bacterial co-infection in COVID-19 patients is still a subject of ongoing research. The study's main objective is to investigate the correlation between PCT, NLR and the occurrence of bacterial co-infection and its outcome. We conducted an observational retrospective cohort study between March 2020 and December 2022, analysing data from medical records and daily COVID-19 reports. The sample was collected using consecutive sampling, including adult patients with confirmed RT-PCR results and experiencing severe critical stages. Laboratory tests (Hb, NLR, eGFR, and microbiology culture) were required. We performed comparison tests and used ROC curve analysis. We studied 515 patients who fulfilled inclusion and exclusion criteria. Most patients experienced Berat disease ($n=318$; 61.7% people), with mortality cases reaching 298 people (57.9%). The average PCT value was 3.49 ± 11.79 (0.01-108.96), and the average NLR value was 13.37 ± 13.15 (0.27-98.00). The correlation between PCT (OR 2.3, $p=0.016$), NLR value (OR 1.9, $p=0.003$), and disease severity was confirmed. Meanwhile, positive urine and sputum culture were associated with length of stay (LOS).

Keywords: COVID-19, Procalcitonin, Neutrophil-Lymphocyte Ratio

PENDAHULUAN

Presentasi klini dan tingkat keparahan COVID-19 sangat beragam, mulai dari asimtomatik sampai kritis. Sekitar 80% kasus memperlihatkan gejala ringan-sedang, sementara 5% kasus membutuhkan perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU). Badai sitokin, atau *cytokine release syndrome* (CRS), kerap terjadi pada derajat berat-kritis. Sayah *et al.*, menemukan meningkatnya parameter laboratorium di antaranya prokalsitonin, yang merupakan pro-hormon, seiring tingginya derajat keparahan penyakit. Hal ini juga menandakan meningkatnya kadar katekolamin dan menyebabkan meningkatnya rasio netrofil-limfosit (RNL). Peningkatan RNL mengidentifikasi adanya inflamasi sistemik secara luas dan apoptosis yang terjadi.¹

Koinfeksi bakteri seringkali juga ditemukan pada kasus COVID-19, dengan prevalensi bervariasi mencapai 30-40%. Sementara hal ini berkaitan dengan tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada COVID-19 derajat berat, penggunaan antibiotik yang tidak berdasar mengakibatkan kemungkinan resistensi antibiotik meningkat.² RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso merupakan rumah sakit rujukan nasional untuk penyakit infeksi dan banyak merawat COVID-19 derajat berat dan kritis. Berdasarkan berbagai gambaran diatas, maka perlu melakukan dilakukan suatu penelitian untuk menganalisis biomarker yang terkait infeksi COVID-19, dengan fokus pada derajat keparahan dan kematian.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain kohor retrospektif terhadap dokumen rekam medis dan dokumen pendukung lainnya dari pasien COVID-19 di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso (RSPISS) dari Maret 2020 sampai Desember 2022. Pengumpulan sampel dilakukan dengan metode *consecutive total sampling*. Kriteria inklusi meliputi pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan hasil PCR dengan derajat berat dan

kritis, usia dewasa ≥ 18 tahun, pasien ada hasil parameter lab (Hb, RNL, eGFR, PCT, dan kultur mikrobiologi). Kami mengeksklusi ibu hamil, pasien datang dalam keadaan meninggal (Death on Arrival, DOA), pasien dengan komorbid *acute kidney injury* (AKI) atau *chronic kidney disease* (CKD) derajat berat yang memerlukan terapi cuci darah (eGFR <15 ml/min/1,73 m²), pasien yang menerima terapi transfusi darah, dan pasien dengan anemia aplastik, leukimia, keganasan lain atau sedang menjalani kemoterapi.

Kami menyelidiki hubungan prokalsitonin, RNL, dan hasil kultur terhadap keluaran pasien diharapkan kita dapat menentukan pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk pasien COVID-19, dengan uji bivariat dan komparasi dengan T-test dan analisa kurva ROC menggunakan Statistical Product for Social Science (SPSS) 24.0.

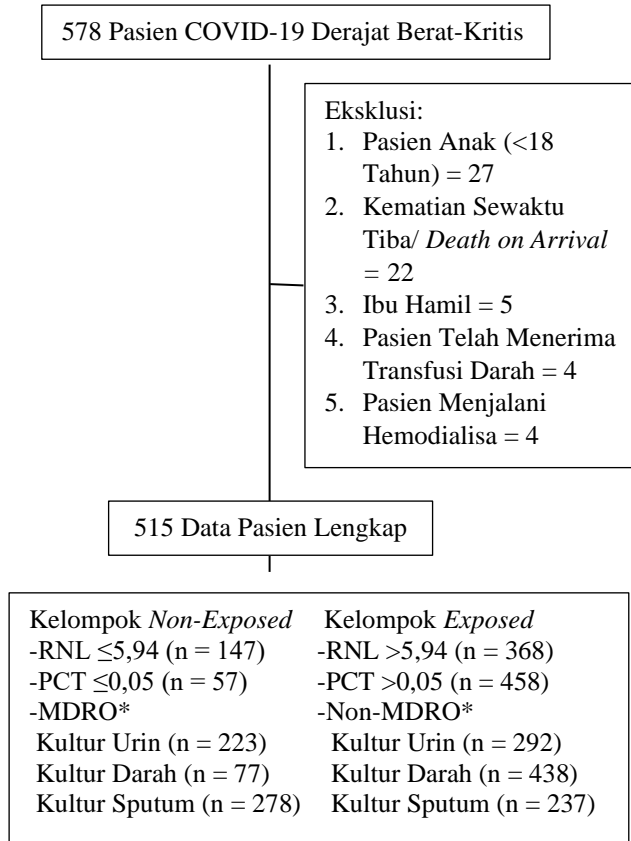
Penelitian ini mendapatkan persetujuan dari KEPK RSPI-SS No. 27/XXXVIII.10/V/2023 untuk memastikan standar etik dan perlindungan privasi pasien.

Pengambilan darah perifer melalui vena seksi dilakukan pada setiap pasien COVID-19 saat admisi. Kami menganalisis rasio neutrofil-limfosit, *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR), prokalsitonin (PCT), dan kultur mikrobiologi dari spesimen darah, urin, dan/atau *bronchoalveolar lavage*. Nilai eGFR <15 ml/min/1,73 m² menandakan CKD derajat V dan dieksklusi. Nilai RNL diklasifikasikan berdasarkan probabilitasnya terhadap kejadian COVID-19 pada derajat yang lebih berat. Menurut Yildiz *et al.*, nilai RNL $>5,94$ merupakan nilai *cut-off* terbaik yang menandakan COVID-19 derajat berat.³ PCT terbagi menjadi normal ($\leq 0,05$) dan abnormal ($>0,05$) yang berkaitan dengan infeksi bakteri dan/atau syok sepsis.

HASIL

Pada periode penelitian, kami menemukan 678 orang yang dirawat di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso karena COVID-19

derajat berat dan kritis. Total sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 515 pasien, yang terbagi menjadi kelompok *exposed* dan *non-exposed* (Gambar 1).



*MDRO: Multidrug Resistant Organism
Gambar 1. Bagan Rekrutmen Pasien

Sebagian besar pasien (n=312; 60,6% orang) merupakan laki-laki sedangkan lainnya adalah perempuan (n=203; 39,4%), dengan rerata umur $53,8 \pm 14,8$ (18-92) tahun. Rerata lama rawat adalah $13,7 \pm 8,2$ (2-50) hari. Lebih dari setengah menjalani rawat inap selama lebih dari 10 hari (n=271; 52,6% orang) dengan penyakit derajat berat (n=318; 61,7%) dengan luaran hidup lebih dari setengahnya (n=298; 57,9%).

Tabel 1. Karakteristik demografi

Variabel	N (%)
Data Demografi	
Age	
Umur	326 (63,3)

18-59 tahun	189 (36,7)
≥60 tahun	
Jenis Kelamin	203 (39,4)
Perempuan	312 (60,6)
Klinis	
Lama rawat inap	
1-10 hari	244 (47,4)
>10 hari	271 (52,6)
Derajat Keparahan Penyakit	
Berat	318 (61,7)
Kritis	197 (38,3)
Luaran	
Hidup	298 (57,9)
Meninggal Dunia	217 (42,1)
Disertai Penyakit Komorbid	
Tidak	414 (80,4)
Ya	101 (19,6)
Hipertensi	
Tidak	460 (89,3)
Ya	55 (10,7)
Diabetes Mellitus	
Tidak	455 (88,3)
Ya	60 (11,7)
Stroke	
Tidak	502 (97,5)
Ya	13 (2,5)
Penyakit kardiovaskular	
Tidak	502 (97,5)
Ya	13 (2,5)
HIV/AIDS	
Tidak	508 (98,6)
Ya	7 (1,4)
Tuberkulosis	
Tidak	503 (97,7)
Ya	12 (2,3)
PPOK	
Tidak	513 (99,6)
Ya	2 (0,4)

Data Laboratorium	
Prokalsitonin	
≤0,05	57 (11,1)
>0,05	458 (88,9)
Rasio Neutrofil-Limfosit	
≤5,94	147 (28,5)
>5,94	368 (71,5)
Terdeteksi Bakteri di Kultur Urin	
Ya	117 (22,7)
Tidak	275 (53,4)
Tidak Ada Data	123 (23,9)
Terdeteksi Bakteri di Kultur Darah	
Ya	30 (5,8)
Tidak	433 (84,1)
Tidak Ada Data	52 (10,1)
Terdeteksi Bakteri di Kultur Sputum	
Ya	263 (51,1)
Tidak	148 (28,7)
Tidak Ada Data	104 (20,2)
Koinfeksi Bakteri	
Ya	317 (61,6)

Tidak ada 198 (38,4)

Pemeriksaan laboratorium dilakukan pada pasien berat-kritis dilakukan secara komprehensif. Rerata prokalsitonin $3,49 \pm 11,79$ (0,01-108,96), dengan sebagian besar (n=458; 88,9%) melebihi nilai normal (0,05 ng/mL). Rerata RNL $13,37 \pm 13,15$ (0,27-98,00), kultur mikrobiologi diambil dari specimen urin, darah, dan sputum atau *bronchoalveolar lavage*. Hasil kultur urin menunjukkan koinfeksi bakteri pada tempat yang tidak berkaitan dengan COVID-19 pada 117 individu (22,7%). Sampel darah dan sputum/*bronchoalveolar lavage* mungkin berkaitan dengan COVID-19, dan bakteremia ditemukan pada 30 pasien (5,8%) dan terdeteksi bakteri pada saluran pernapasan di 263 pasien (51,1%). Pada studi ini, seorang individu dapat memiliki lebih dari koinfeksi. Pemeriksaan komprehensif dan analisa kultur memberikan manfaat untuk prevalensi koinfeksi dan luaran COVID-19 berat-kritis.

Tabel 2. Analisa univariat umur, lama hari rawat, prokalsitonin dan RNL

Variabel	Rerata	SD	Min	Max
Umur	53,8	14,8	18	92
LOS*	13,7	8,2	2	50
PCT**	3,49	11,79	0,01	101,9
RNL***	13,37	13,15	0,27	98

*LOS: *Length of Stay*; PCT: prokalsitonin; RNL: rasio neutrofil-limfosit

Kami menganalisis *multidrug-resistant organisms* (MDROs) berkaitan dengan derajat keparahan COVID-19, lama hari rawat dan luaran, *Acinetobacter baumannii* menjadi bakteri yang paling banyak ditemukan (55/65) sebagai MDRO, diikuti *Klebsiella sp.* (48/73), *E. coli* (45/48), *Pseudomonas sp.* (16/34), dan *Enterobacter sp.* (12/14).

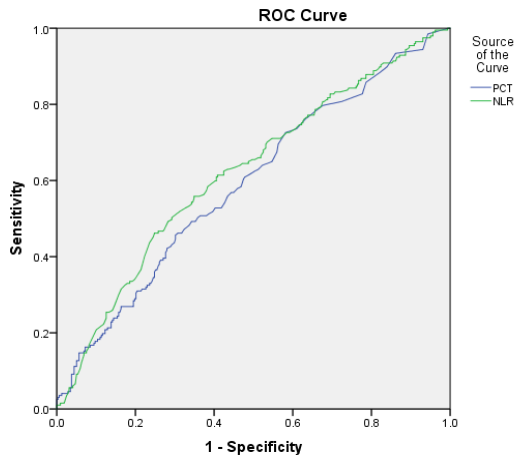
Tabel 3. Korelasi Koinfeksi Bakteri, Prokalsitonin dan RNL terhadap Keparahan COVID-19

Variabel	Derajat Keparahan		p value	OR (95% CI)
	Berat	Kritis		
Koinfeksi Bakteri				

Ya	204 (64,4)	113 (35,6)	0,148	0,8 (0,52-1,08)
Prokalsitonin				
>0,05	274 (59,8)	184 (40,2)	0,016	2,3 (1,19-4,34)
RNL				
>5,94	212 (57,6)	156 (42,4)	0,003	1,9 (1,26-2,88)
Kultur Urin*				
MDRO	145 (65,0)	78 (35,0)	0,21	0,78 (0,54-1,12)
Kultur Darah*				
MDRO	49 (63,6)	28 (36,4)	0,80	0,91 (0,55-1,50)
Kultur Sputum*				
MDRO	178 (64,0)	100 (36,0)	0,28	0,81 (0,56-1,16)

*MDRO: *Multi-Drug Resistance Organism*

Nilai PCT pada derajat berat $2,24 \pm 7,11$ (0,01-58,87), sedangkan pada derajat kritis $5,49 \pm 16,63$ (0,02-108,96), RNL pada COVID-19 berat $11,80 \pm 12,28$ (0,27-95), dan pada derajat kritis $15,88 \pm 14,14$ (1-98). Nilai PCT >5,94 berkorelasi positif dengan tinggi derajat keparahan penyakit ($p < 0,05$). Meskipun koinfeksi bakteri lebih sering ditemui, baik pada derajat berat dan kritis, keduanya tidak berhubungan signifikan secara statistik ($p > 0,05$) (Tabel 2). Baik hasil kultur urin, darah dan sputum juga tidak berkaitan dengan derajat keparahan. Analisis kurva (ROC) dilakukan untuk memprediksi tingkat keparahan berdasarkan prokalsitonin dan RNL pada pasien COVID-19 di ICU. Berdasarkan kurva ROC pada Gambar 1, nilai AUC untuk prokalsitonin terhadap derajat keparahan adalah 59,2% sedangkan RNL adalah 62,1% yang berarti prokalsitonin dan RNL lemah untuk memprediksi derajat keparahan penyakit. *Cut off* prokalsitonin dan RNL ditentukan menggunakan grafik dan indeks Youden (terlampir), yaitu diperoleh kadar prokalsitonin 28,50 dengan sensitifitas 56,9% dan spesifitas 55,7%. Sedangkan RNL 10,59 dengan sensitifitas 59,9% dan spesifitas 59,7%.



Gambar 2. Kurva ROC prokalsitonin dan RNL dengan derajat keparahan

Nilai prokalsitonin pada lama rawat inap ≤ 10 hari adalah $5,06 \pm 14,25$ (0,01-100) sedangkan pada lama rawat inap > 10 hari adalah $2,07 \pm 8,82$ (0,2-108,9), sedangkan pada lama rawat inap > 10 hari adalah $2,07 \pm 8,82$ (0,2-108,9). Nilai RNL pada lama rawat inap ≤ 10 hari adalah $14,20 \pm 15,06$ (0,27-97) dan pada lama rawat inap > 10 hari adalah $12,6 \pm 11,14$ (1,14-98).

Tabel 4. Hubungan Infeksi Sekunder, Nilai Prokalsitonin dan RNL Terhadap Lama Rawat Inap

Variabel	Lama rawat inap*		P value	OR (95% CI)
	1-10	>10		
Koinfeksi Bakteri				
Ya	155 (48,9)	162 (51,1)	0,434	0,85 (0,60-1,22)
Prokalsitonin				
>0,05	226 (49,3)	232 (50,7)	0,017	0,47 (0,26-0,85)
RNL				
>5,94	169 (45,9)	199 (54,1)	0,343	1,23 (0,84-1,80)
Kultur Urin**				
MDRO	108 (48,4)	115 (51,6)	0,010	0,58 (0,41-0,84)
Kultur Darah**				
MDRO	42 (54,5)	35 (45,5)	0,140	0,52 (0,32-0,86)
Kultur Sputum**				
MDRO	127 (45,7)	151 (54,3)	0,030	0,66 (0,44-0,95)

*Dalam satuan hari

**MDRO: Multi-Drug Resistance Organism

Dari Tabel 3, dapat diketahui bahwa hasil uji statistik antara prokalsitonin dan lama

rawat inap berhubungan secara bermakna (p value $< 0,05$). Pada kedua kelompok, jumlah individu dengan infeksi sekunder lebih banyak daripada individu tanpa infeksi sekunder, meskipun tidak terbukti berkaitan secara statistik. Begitu pula dengan hubungan antara RNL dan lama rawat inap. Kami menemukan pada individu dengan kultur urin MDRO cenderung mengalami perawatan yang lebih lama (p $< 0,05$). Begitu juga dengan individu dengan kultur sputum MDRO.

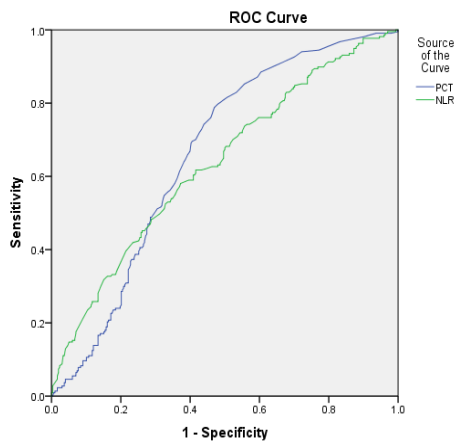
Tabel 5. Korelasi Nilai Prokalsitonin dan RNL Terhadap Luaran

Variabel	Luaran		p value	OR (95% CI)
	Hidup	Meninggal Dunia		
Koinfeksi Bakteri				
Ya	188 (59,3)	129 (40,7)	0,450	0,86 (0,60-1,23)
Prokalsitonin				
>0,05	248 (54,1)	210 (45,9)	0,001	6,05 (2,69-13,62)
RNL				
>5,94	196 (53,3)	172 (46,7)	0,001	1,99 (1,33-2,99)
Kultur Urin*				
MDRO	128 (57,4)	95 (42,6)	0,920	1,03 (0,72-1,47)
Kultur Darah*				
MDRO	41 (53,2)	36 (46,8)	0,44	1,24 (0,76-2,02)
Kultur Sputum*				
MDRO	158 (56,8)	120 (43,2)	0,67	1,09 (0,72-1,29)

*MDRO: Multi-Drug Resistance Organism

Rerata nilai PCT pada kelompok hidup lebih rendah daripada kelompok meninggal [$3,39 \pm 11,81$ (0,02-10,89)] vs $3,62 \pm 11,8$ (0,01-100)], Hal yang sama juga ditemui pada nilai RNL ($10,99 \pm 10,00$ (2,7-95) vs $16,62 \pm 16,00$ (1,0-98,0)], Pada kedua nilai ini ditemukan perbedaan yang signifikan (p $< 0,05$), Hal ini berbeda dengan infeksi sekunder, Walaupun pada kelompok dengan infeksi sekunder lebih banyak dibandingkan dengan kelompok tanpa infeksi sekunder, tidak ditemukan perbedaan bermakna di antara keduanya secara statistik, Begitu pula dengan status MDRO baik pada kultur urin, darah dan sputum, Berdasarkan kurva ROC pada Gambar 3, nilai AUC untuk

prokalsitonin terhadap luaran adalah 0,66 sedangkan RNL adalah 0,63.



Gambar 3. Kurva ROC prokalsitonin dan RNL dengan luaran

Analisis kurva (ROC) dilakukan untuk memprediksi tingkat keparahan berdasarkan prokalsitonin dan RNL pada pasien COVID-19 di ICU. Berdasarkan kurva ROC pada Gambar 3, nilai AUC untuk prokalsitonin terhadap luaran adalah 66% sedangkan RNL adalah 62,1% yang berarti prokalsitonin dan RNL lemah untuk memprediksi luaran COVID-19. *Cut off* prokalsitonin dan RNL ditentukan menggunakan grafik dan indeks Youden yaitu diperoleh kadar prokalsitonin 30,50 dengan sensitifitas 61,3% dan spesifitas 63,1%, Sedangkan RNL 10,59 dengan sensitifitas 59% dan spesifitas 60,4%.

PEMBAHASAN

Dari 3928 pasien COVID-19 yang dirawat di RSPI Sulianti Saroso selama periode studi, 711 orang termasuk dalam derajat berat-kritis (18%). Dalam penelitian ini, 515 pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, 61,7% dengan derajat berat, dan sisanya 38,3% mengalami derajat kritis.

Respons inflamasi merupakan mekanisme yang sangat penting untuk melawan pneumonia akibat virus, termasuk COVID-19. Namun, peradangan yang berlebihan dapat menyebabkan respons imun yang tidak seimbang, yang dapat berdampak negatif terhadap kemampuan tubuh untuk

meningkatkan respons imun adaptif yang efektif. Mengingat potensi kompleksitas respons imun dan perkembangan penyakit pada COVID-19, biomarker telah menjadi alat penting untuk memantau dan mendeteksi perkembangan penyakit.⁴

Secara umum, koinfeksi bakteri pada COVID-19 terjadi di 8,7-91,4% kasus,⁵⁻⁹ dengan prevalensi tertinggi di ruangan ICU, berkisar dari 7-51%.^{9,10} Sebuah penelitian di Belgia mengungkapkan pasien kritis yang mengalami infeksi sekunder sebanyak 68%,¹¹ 1,6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pandemi influenza.⁹ Pada studi, prevalensi infeksi sekunder mencapai 317 kasus (61,6%). RSPISS sebagai tempat studi merupakan rumah sakit tersier rujukan yang memungkinkan banyaknya pasien yang sudah rawat inap di rumah sakit lain.⁸ Lokasi pengambilan kultur dengan hasil positif terbanyak adalah sputum sputum atau *bronchoalveolar lavage* dan urin sedangkan beberapa studi lainnya pada darah dan sputum/ *bronchoalveolar lavage*.^{5,6,8,10}

Selama infeksi bakteri sistemik, Pathogen-associated molecular pattern (PAMPs), seperti lipopolisakarida (LPS) membentuk Patter Recognition Receptor (PRR) dan mengaktifkan produksi interleukin pro-inflamatoris seperti interleukin dan TNF yang kemudian akan menginduksi produksi dan aktivasi neutrophil. Penurunan limfosit disebabkan karena akselesrasi apoptosis akibat kaskade tersebut. Pengaktifan kortisol, sitokin, dan endotoksin menginisiasi sirkulasi CD4 dan CD8 dari sirkulasi darah perifer ke organ target.¹²

Dalam penelitian ini tidak ditemukan keterkaitan antara bakteri di dalam darah, urin, atau sputum. Bazaid et al, menunjukkan perbedaan signifikan prevalensi bakteri pada darah dan sputum pada pasien ICU dan non-ICU.^{10,13} Namun, tingginya LOS berhubungan dengan ditemukannya bakteri di urin dan sputum. Hal ini menandakan pasien dengan infeksi sekunder berisiko perawatan yang lebih

lama di ICU, tetapi tidak terbukti meningkatkan kematian.¹¹

Sebanyak 11,7% (n=60) orang dalam penelitian memunyai komorbid diabetes melitus (DM). Pada pasien DM, hiperglikemia mengganggu fungsi neutrophil dan pembentukan sitokin, Penurunan fungsi neutrofil menyebabkan penurunan kemampuan adhesi endotel, kemotaksis, fagositosis dan kemampuan membunuh bakteri pada akhirnya.¹⁴ Pada studi ini, banyak ditemukan pasien tanpa komorbid, Hal ini menunjukkan bahwa orang sehat juga dapat mengalami tingkat keparahan berat sampai kritis pada penyakit COVID-19.¹⁵ Kami tidak mengikutsertakan pasien dengan komorbid kelainan ginjal kronik, kanker dan kelainan darah karena penyakit tersebut telah diketahui berhubungan produksi penanda inflamasi RNL dan PCT yang meningkat.¹⁶⁻¹⁷

Prokalsitonin (PCT) merupakan asam amino yang dihasilkan oleh sel C parafolikuler kelenjar tiroid, PCT akan di-upregulasi pada hampir semua jaringan sebagai respon sitokin inflamasi, seperti TNF- α , interleukin-1 (IL-1) dan IL-6, yang biasanya disebabkan infeksi bakteri. PCT sudah dikenal sebagai biomarker untuk prognostik pada kasus sepsis dan de-eskalasi antibiotik pada kasus infeksi saluran napas bawah.¹⁸⁻²⁰ Berbagai studi sebelumnya menemukan PCT bersama dengan IL-6 merupakan penanda biologis dengan keakuratan tertinggi untuk prediktor keparahan penyakit dan mortalitas.^{1,21} Pada studi ini, AUC mencapai 0,66; mengindikasikan adanya potensi PCT menjadi biomarker prediktif, namun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan akurasinya (Gambar 2).

Pada awalnya, Zahorec et al mengajukan Rasio neutrophil-limfosit (RNL) sebagai penanda infeksi dalam praktik klinis,¹⁹ Aryani et al, menemukan perbedaan yang signifikan antara penyandang COVID-19 dan bukan COVID-19.⁴ Selanjutnya RNL yang menggambarkan derajat keparahan penyakit dan prediktor luaran dihubungkan dengan

identifikasi gambaran stress fisiologis berat. Beberapa studi membandingkan RNL dengan indeks-indeks yang ada, seperti Pneumonia Severity Index (PSI), CURB-65 dan biomarker CRP,²² RNL sudah pernah diuji sebagai penanda infeksi bakteri dengan sensitifitas 91%, spesifisitas 96%. Nurdani et al menemukan korelasi antara RNL dan prokalsitonin pada pasien dengan sepsis ($p < 0,01$) yang disebabkan karena infeksi bakterial, primer maupun sekunder. Beliau juga menambahkan peningkatan RNL terjadi seiring keparahan sepsis.^{14,20-21} Berbagai studi menunjukkan RNL merupakan predictor independent tingkat keparahan pada COVID-19.^{1, 12, 16, 23} Hal ini juga membuktikan perbedaan antara kasus dengan derajat berat dan kritis ($p = 0,003$). Hal ini juga ditemukan pada studi ini dimana RNL menunjukkan perbedaan signifikan antara derajat berat dan kritis ($p = 0,003$). Pada studi ini, nilai AUC RNL untuk keparahan penyakit COVID-19 0,62; sedangkan untuk keadaan sepsis mencapai 0,971.²⁰

Pada COVID-19 derajat berat-kritis terjadi pneumonia, dimana inflamasi alveolar space merupakan lingkungan yang ideal untuk pertumbuhan mikroba lainnya. Keberadaan infeksi bakteri sekunder mempersulit terapi dan memperburuk prognosis.²⁴ Pada penelitian Khurana et al., 13% dari seluruh pasien yang dirawat memiliki kultur positif, dimana 15%-nya merupakan pasien ICU dan 12%-nya pasien non-ICU dengan rentang usia di bawah 20 tahun dan 38-60 tahun.⁵ Berbeda dari temuan pada penelitian ini, penelitian sebelumnya mengemukakan koinfeksi bakteri berkaitan secara independent dengan tingkat keparahan penyakit dan angka kematian yang tinggi.^{8-10, 12, 15-16} Penggunaan antibiotika spektrum luas dan kortikosteroid mungkin menutupi gejala infeksi bakteri yang terjadi dan menyebabkan *underdiagnosis* infeksi sekunder.⁹

Kondisi bakteremia pada COVID-19 berat-kritis dapat dengan cepat berkembang menjadi sepsis, kerusakan multi-organ dan kematian, terutama bila infeksi sekunder

berasal dari MDRO, dimana opsi pengobatan menjadi terbatas. MDRO didefinisikan sebagai mikroorganisme, terutama bakteri, yang resisten terhadap satu atau lebih kelas antibiotika.²⁶ Keterbatasan pengobatan atau pengobatan yang tidak sesuai mengakibatkan penekanan flora normal dan menciptakan lingkungan yang kondusif untuk kolonisasi bakteri. Pada studi ini, MDRO terutama pada hasil kultur sputum dan urin berkaitan dengan lamanya LOS. *A.baumannii* menjadi agen infeksi sekunder yang paling sering ditemukan, diikuti *Klebsiella sp.* Penelitian terdahulu menyebutkan adanya perkembangan *A.baumannii* yang signifikan selama pandemi COVID-19 dibandingkan pandemi influenza lalu. Oleh sebab itu, stratifikasi risiko dan identifikasi tepat waktu infeksi sekunder menjadi strategi tatalaksana yang penting untuk COVID-19 berat dan kritis.^{12,21}

Keterbatasan dari studi ini adalah tidak mengambil data pengobatan, baik antibiotik maupun lainnya, sehingga mungkin mengaburkan tanda dan gejala infeksi sekunder.

KESIMPULAN

Prevalensi Koinfeksi bakteri pada kasus COVID-19 berat-kritis di RSPISS lebih dari setengah populasi. Meskipun prokalsitonin dan RNL berhubungan dengan keparahan penyakit, tapi tidak berkaitan dengan koinfeksi bakteri. Selain itu, prokalsitonin dapat dijadikan faktor prediktif untuk lama hari rawat. Strategi penting untuk tatalaksana COVID-19 berat-kritis adalah stratifikasi risiko dan identifikasi yang cepat.

SARAN

Populasi yang lebih besar dan variabel yang lebih lengkap, seperti pengobatan, diperlukan untuk studi lanjutan.

KONTRIBUSI PENULIS

Setiap penulis berkontribusi terhadap penulisan artikel ini, ADW, VS dan DWT bertanggung jawab dalam konsep penulisan artikel secara menyeluruh. FM dan SM sebagai

kontributor anggota bertanggung jawab dalam analisis dan penyajian data.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami menyampaikan apresiasi dan rasa terima kasih kepada staf RSPISS yang berkontribusi dalam pengumpulan data pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Dengue and Severe Dengue.(online). <https://www.who.int/immunization/diseases/dengue/en/> (2019).
2. WHO. Dengue and Severe Dengue. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> (2023).
3. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021. pusdatin.kemkes.go.id.2021.Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021).
4. Dinkes Prov.Sumsel. *Profile Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan.* (2022).
5. DinkesProvinsiSumsel. Profil Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan Tahun 2018. Preprint at (2018).
6. Dinkes Kota Palembang. Profil Dinas Kesehatan Kota Palembang Tahun 2020. (2021).
7. Pascawati, N. A., Satoto, T. B. T., Wibawa, T., Frutos, R., & Maguin, S. Dampak Potensial Perubahan Iklim Terhadap Dinamika Penularan Penyakit DBD Di Kota Mataram. *BALABA: Jurnal Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara* 49–60 (2019).
8. Agustina, N., Abdullah, A. & Arianto, E. Hubungan kondisi lingkungan dengan keberadaan jentik *Aedes aegypti* di daerah endemis DBD di Kota Banjarbaru. *BALABA: JURNAL LITBANG PENGENDALIAN PENYAKIT BERSUMBER BINATANG BANJARNEGARA* 171–178 (2019).
9. Khairiyah, N. Hubungan Antara Sanitasi Lingkungan Dengan Kejadian Dbd Di Wilayah Kerja Puskesmas Karang Mekar Kota Banjarmasin Tahun 2020. Preprint at (2020).

10. Yulidar, Y., Maksuk, M. & Priyadi, P. Kondisi Sanitasi Lingkungan Rumah Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di Wilayah Kerja Puskesmas. *SALINK (Jurnal Sanitasi Lingkungan)* **1**, 8–12 (2021).
11. Istiqomah, I., Syamsulhuda, B. M. & Husodo, B. T. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Upaya Pencegahan Demam Berdarah Dengue (DBD) Pada Ibu Rumah Tangga di Kelurahan Kramas Kota Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (Undip)* **5**, 510–518 (2017).
12. Panjaitan, Y. A. & Rajagukguk, M. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Upaya Pencegahan Demam Berdarah Dengue Pada Usia Dewasa Di Wilayah Kerja Puskesmas Medan Johor Tahun 2019. *Viva Medika: Jurnal Kesehatan, Kebidanan dan Keperawatan* **14**, 153–164 (2021).
13. Arisanti, M. & Suryaningtyas, N. H. Kejadian demam berdarah dengue (DBD) di Indonesia tahun 2010-2019. *Spirakel* **13**, 34–41 (2021).
14. Mardhatilah, S., Ambiar, R. I. & Erllyn, P. Gambaran Kejadian Demam Berdarah Dengue (Dbd) Di Wilayah Kerja Puskesmas Dempo Kota Palembang. *MESINA (Medical Scientific Journal)* **1**, 23–32 (2020).
15. Adnan, A. B. & Siswani, S. Peran Kader Jumantik Terhadap Perilaku Masyarakat Dalam Upaya Pencegahan Penyakit Demam Berdarah Dengue (Dbd) Di Wilayah Kerja Kelurahan Tebet Timur Tahun 2019. *Jurnal Untuk Masyarakat Sehat (JUKMAS)* **3**, 204–218 (2019).
16. Simaremare, A. P., Simanjuntak, N. H. & Simorangkir, S. J. V. Hubungan Pengetahuan, Sikap, dan Tindakan terhadap DBD dengan Keberadaan Jentik di Lingkungan Rumah Masyarakat Kecamatan Medan Marelan Tahun 2018. *Jurnal Vektor Penyakit* **14**, 1–8 (2020).
17. Adri, A. M., Jamil, K. F. & Suhanda, R. Hubungan pengetahuan dan sikap terhadap tindakan pencegahan demam berdarah dengue pada masyarakat di Kecamatan Baiturrahman. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Medisia* **1**, 1–5 (2016).
18. Putri, D. F. *et al.* Pengetahuan dan Perilaku Masyarakat Dengan Kejadian Demam Berdarah Dengue di Wilayah Kerja Puskesmas Sukarame Bandar Lampung Pada Masa Pandemi Covid-19. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan* **10**, 1431–1439 (2023).
19. Wismaridha, W. Pengaruh Penyuluhan Kesehatan Terhadap Tingkat Pengetahuan Sikap Tindakan Dan Kebiasaan Keluarga Dalam Pencegahan Demam Berdarah Dengue di Kabupaten Sijunjung Tahun 2023. *Innovative: Journal Of Social Science Research* **3**, 3671–3682 (2023).
20. Raisah, P., Rahmayanti, Y., Zahara, H. & Nurmila, N. Tingkat Pengetahuan dan Sikap Masyarakat Terhadap Pencegahan Penyakit Demam Berdarah di Desa Gla Dayah Kecamatan Krueng Barona Jaya Kabupaten Aceh Besar. *MAHESA: Malahayati Health Student Journal* **3**, 1247–1254 (2023).
21. Sari, D. E. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Upaya Pencegahan Demam Berdarah Dengue (DBD) Menggunakan Prinsip Menguras, Menutup, dan Memanfaatkan Kembali (3M). *Citra Delima Scientific journal of Citra Internasional Institute* **3**, 163–170 (2020).
22. Sumantri, A. W. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Pelaksanaan Upaya Pencegahan Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) Di Wilayah Kerja UPTD Puskesmas Tanjung Baru Tahun 2022. *Jurnal Kesehatan Abdurahman* **11**, 18–28 (2022).
23. Pantouw, R. G., Siagian, I. E. T. & Lampus, B. S. Hubungan pengetahuan dan sikap masyarakat dengan tindakan pencegahan penyakit demam berdarah dengue di Kelurahan Tuminting. *Jurnal Kedokteran Komunitas Dan Tropik* (2017).
24. Nurkhasanah, D. A., Sitorus, R. J. & Listiono, H. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Pencegahan Demam Berdarah Dengue (DBD). *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi* **21**, 277–281 (2021).