

# Hubungan Konsentrasi Prokalsitonin dengan Etiologi Pneumonia pada Penderita Pneumonia Komunitas

Desi Susyanti<sup>1</sup>, Taufik<sup>2</sup>, Oea Khairsyaf<sup>2</sup>, Irvan Medison<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PPDS Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS Dr. M. Djamil Padang

<sup>2</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS Dr. M. Djamil Padang

## Abstrak

**Latar belakang:** Penggunaan antibiotik yang terlalu tinggi pada penderita pneumonia yang didapat di masyarakat (CAP) berhubungan dengan kejadian peningkatan resistensi obat yang didapat di rumah sakit. Oleh karena itu, penting untuk membedakan pneumonia bakteri dengan pneumonia non-bakteri untuk mengurangi penggunaan antibiotik tersebut. Prokalsitonin (PCT) adalah tes yang dapat mengidentifikasi pneumonia bakteri lebih cepat dari uji laboratorium konservatif lainnya.

**Metode:** Penelitian potong lintang dengan subjek pasien CAP yang dirawat di bangsal paru RS Dr. M. Djamil Padang sejak Desember 2012 sampai Februari 2013. Pengukuran kadar PCT dan PCR dilakukan untuk mengkonfirmasi etiologi. Analisis dilakukan untuk menilai hubungan antara kadar PCT dengan etiologi pneumonia berdasarkan uji PCR kemudian dihitung spesifisitas, sensitivitas, dan kurva ROC.

**Hasil:** Dari 50 pasien dengan CAP, 44 (88 %) memiliki diagnosis akhir pneumonia bakteri. Tingkat PCT di pneumonia bakteri lebih tinggi dari pada pneumonia non-bakteri (rata-rata  $0,85018 \pm 0,490876$  vs  $0,11033 \pm 0,090965$ ). Uji Rank Spearman dilakukan dengan menggunakan koefisien korelasi  $r=0,563$ ; nilai  $p<0,00001$  dipertimbangkan sebagai korelasi yang signifikan. Dengan cut off point  $>0,5$  ng/ml, analisis sensitivitas 93,18 % dan spesifisitas 100 %, serta ROC menunjukkan area di bawah kurva (AUC) sebesar 0.966 (95 % CI, 0,918-1,000).

**Kesimpulan:** PCT dapat membedakan pneumonia bakteri atau non-bakteri dengan cut off point 0,5 ng/mL. (*J Respir Indo. 2014; 34:71-6*)

**Kata kunci:** prokalsitonin, etiologi, pneumonia komunitas.

## Relationship between Procalcitonin Concentration with Etiology of Community Acquired Pneumonia Patients

### Abstract

**Background:** Antibiotic overuse for community acquired pneumonia (CAP) is associated with drug resistance and hospital-acquired infection. It is important to distinguish bacterial pneumonia from non-bacterial pneumonia to less antibiotic overuse. Procalcitonin (PCT) test could identify bacterial pneumonia faster than other conservative laboratory test.

**Methods:** Cross sectional study with subjects patients with CAP that hospitalized in pulmonary ward at Dr. M. Djamil Padang Hospital from December 2012 to February 2013. PCT level test and poly chain reaction (PCR) test were performed to confirmed the etiology. Analyzed the association between PCT levels and etiology of pneumonia based on PCR test and calculated specificity, sensitivity, and ROC curve.

**Results:** From 50 patients with CAP, 44 (88%) of them had a final diagnosis of bacterial pneumonia. PCT's level in bacterial pneumonia higher than in non-bacterial pneumonia (mean  $0.85018 \pm 0.490876$  vs  $0.11033 \pm 0.090965$ ). Rank Spearman test were performed using correlation coefficient  $r = 0.563$ ; nilai  $p < 0,00001$  is considering as significant correlation. With cut off point  $>0,5$  ng/ml sensitivity 93,18% and specificity 100% and ROC analysis demonstrated an area under curve (AUC) of 0.966 (95% CI, 0.918 to 1.000).

**Conclusion:** PCT's level could distinguished bacterial pneumonia from non bacterial pneumonia with cut off point of 0,5ng/mL. (*J Respir Indo. 2014; 34:71-6*)

**Key words:** procalcitonin, etiology, community acquired pneumonia.

---

Korespondensi: dr. Oea Khairsyaf Sp.P (K)

Email: [oea\\_kh@yahoo.com](mailto:oea_kh@yahoo.com); HP: 08126707607

## PENDAHULUAN

Pneumonia komunitas atau *community acquired pneumonia* (CAP) merupakan penyebab tersering dalam meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderita yang dirawat di rumah sakit. *World Health Report* dari WHO pada tahun 2008 menunjukkan bahwa 450 juta kasus baru pneumonia setiap tahunnya dan sebagai penyebab 3,9 juta kematian. Prevalensi kematian karena infeksi saluran napas bawah ini sekitar 6,9%.<sup>1</sup> Profil data kesehatan Indonesia pada tahun 2010 menunjukkan penyakit infeksi saluran pernapasan menempati peringkat ke sepuluh dari 10 penyakit infeksi utama pada pasien rawat jalan di rumah sakit di Indonesia. Persentase 10 penyakit utama pada pasien rawat inap di rumah sakit pada tahun yang sama, penyakit infeksi saluran pernapasan menempati urutan ke-9.<sup>2</sup>

Penyebab pneumonia komunitas sulit ditemukan walaupun dengan cara invasif sekalipun dan di Amerika hanya sekitar 50% penyebab yang ditemukan dari seluruh penderita pneumonia komunitas yang dirawat. Mikroorganisme penyebab pneumonia sulit ditemukan dan diperlukan waktu lama untuk menunggu hasil pemeriksaan. Pneumonia dapat menyebabkan kematian bila tidak diobati, maka diperlukan terapi empiris dengan antibiotik sesuai dengan pola mikroorganisme terbaru di daerah tersebut. Padahal tidak semua etiologi dari pneumonia itu merupakan bakteri yang membutuhkan antibiotik dalam penatalaksanaannya.<sup>3,4</sup>

Salah satu efek samping penggunaan antibiotik yang berlebihan pada pasien CAP adalah terjadinya resistensi antibiotik dan tidak efisiennya biaya yang dikeluarkan karena penggunaan antibiotik pada kasus CAP yang etiologinya non-bakteri. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu penanda hayati (*biomarker*) yang dapat membedakan penyebab pneumonia bakteri dan non-bakteri.<sup>5,6</sup> Prokalsitonin (PCT) merupakan pemeriksaan yang dapat membantu menegakkan diagnosis infeksi bakteri. Kadar PCT juga bisa meningkat pada berbagai kondisi inflamasi baik bakteri maupun non-bakteri, tetapi kadarnya lebih rendah dibandingkan peningkatan PCT akibat bakteri. Prokalsitonin sebagai penanda inflamasi, infeksi sistemik, dan sepsis pertama kali dipublikasikan tahun 1983.<sup>7</sup>

Lee dkk.<sup>8</sup> meneliti kadar PCT, *C-Reactive Protein* (CRP), serta leukosit pada pasien CAP di ruang emergensi dan didapatkan hasil bahwa kadar PCT lebih bermakna memprediksi beratnya CAP dan bakteremia dibanding CRP maupun leukosit dengan masing-masing karakteristik (AUC:0,88 vs 0,73 vs 0,69).<sup>8</sup> Sejalan dengan penelitian Lee dkk.<sup>8</sup>, Muller dkk.<sup>9</sup> melakukan penelitian kohort prospektif pada 925 pasien CAP yang menjalani pemeriksaan biakan darah saat masuk rumah sakit dan mendapatkan bahwa PCT lebih bermakna sebagai prediktor biakan darah positif daripada CRP, leukosit dan parameter klinis lainnya dengan *odds ratio*: 3,72 dan  $p < 0,001$ . Penelitian ini bertujuan untuk melihat konsentrasi PCT pada pasien CAP yang dirawat di bagian paru RSUP Dr. M. Djamil Padang dan hubungannya dengan etiologi penyebab CAP.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang analitik dengan jenis analisis korelatif atau studi pada pasien yang telah diketahui menderita pneumonia komunitas. Penelitian ini dilaksanakan di bangsal Paru RS. Dr. M. Djamil Padang dan di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas / RS.Dr.M.Djamil Padang, sejak bulan Desember 2012 sampai terpenuhinya sampel. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*) yang diadakan oleh Balitbangkes Departemen Kesehatan RI yang bertujuan untuk surveilans epidemiologi dan etiologi terhadap kasus infeksi saluran pernapasan akut di beberapa rumah sakit di Indonesia dan RS Dr. M. Djamil Padang termasuk salah satunya.

Populasi penelitian ini adalah seluruh penderita pneumonia berbasis komunitas yang dirawat di bagian Paru RS. M. Djamil Padang yang ikut dalam penelitian SARI. Subjek yang akan diteliti diambil dari populasi yang telah memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah semua pasien CAP yang ikut dalam penelitian SARI dan telah ada hasil PCR sputum. Kriteria eksklusi adalah subjek dengan sputum yang telah kadaluwarsa dan rusak

dalam penyimpanan dan terdapat infeksi pada organ selain paru. Penentuan besar sampel disesuaikan dengan tujuan penelitian sehingga didapatkan jumlah sampel minimal penelitian ini, yaitu 48 orang. Pada penelitian kali ini dibulatkan menjadi 50 orang. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *Chi Square* untuk data kategorik, yaitu untuk menguji hubungan antara variabel dengan tipe data kategorik, sedangkan untuk mencari hubungan konsentrasi PCT dengan etiologi CAP dianalisis menggunakan analisis korelasi *Rank Spearman*. Kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai p apabila  $p \leq 0,05$  signifikan atau bermakna.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan pada penderita pneumonia komunitas yang dirawat di bangsal Paru RS Dr. M. Djamil Padang sebanyak 50 orang sesuai dengan perhitungan sampel. Berdasarkan hasil PCR sputum pasien didapatkan 44 orang dengan PCR bakteri dan 6 orang dengan PCR non-bakteri.

### Karakteristik dasar

Tabel 1 memperlihatkan bahwa ditinjau dari karakteristik subjek penelitian baik dari jenis kelamin, usia, leukosit, penyakit penyerta, dan keluhan utama pada 2 kelompok PCR yaitu bakteri dan non-bakteri. Hasil uji statistik *Chi-Square* diperoleh nilai p seluruh karakteristik nilainya lebih besar dari 0,05 hingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara jenis kelamin, usia, leukosit, penyakit penyerta, maupun keluhan utama dengan etiologi CAP.

### Konsentrasi prokalsitonin pada kelompok bakteri dan non-bakteri

Konsentrasi prokalsitonin masing-masing kelompok untuk etiologi CAP baik bakteri maupun non-bakteri dapat dilihat pada Tabel 2. Konsentrasi prokalsitonin untuk PCR bakteri dengan jumlah 44 pasien diperoleh nilai rata-ratanya sebesar 0,85018 dengan standar deviasi sebesar 0,490876. Pada kelompok non-bakteri untuk variabel konsentrasi prokalsitonin dengan jumlah 6 pasien diperoleh nilai rata-ratanya sebesar 0,11033 dengan standar deviasi sebesar 0,090965.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil PCR.

| Variabel                   | Hasil PCR          |                        | Kemaknaan<br>Nilai p |
|----------------------------|--------------------|------------------------|----------------------|
|                            | Bakteri<br>(n =44) | Non-Bakteri<br>(n = 6) |                      |
| Jenis kelamin              |                    |                        | 0,885                |
| Laki-laki                  | 28(63,6%)          | 4(63,7%)               |                      |
| Perempuan                  | 16(36,4%)          | 2(33,3%)               |                      |
| Usia pasien                |                    |                        | 0,666                |
| <20 tahun                  | 2(4,5%)            | 1(16,7%)               |                      |
| 21-30 tahun                | 5(11,4%)           | 1(16,7%)               |                      |
| 31-40 tahun                | 6(13,6%)           | 0                      |                      |
| 41-50 tahun                | 8(18,2%)           | 2(33,3%)               |                      |
| 51-60 tahun                | 11(25,0%)          | 1(16,7%)               |                      |
| >60 tahun                  | 12(27,3%)          | 1(16,7%)               |                      |
| Leukosit pasien            |                    |                        | 0,441                |
| <10000                     | 4(9,9%)            | 0                      |                      |
| >10000                     | 40(90,1%)          | 6(100%)                |                      |
| Penyakit penyerta          |                    |                        | 0,748                |
| TB Paru                    | 14(31,9%)          | 3(50,0%)               |                      |
| Asma                       | 11(25,0%)          | 2(33,3%)               |                      |
| Keganasan                  | 6(13,6%)           | 0                      |                      |
| PPOK                       | 4(9,0%)            | 1(16,7%)               |                      |
| DM                         | 2(4,5%)            | 0                      |                      |
| Tanpa penyakit<br>penyerta | 7(15,9%)           | 0                      |                      |
| Keluhan utama              |                    |                        | 0,742                |
| Batuk                      | 21(47,7%)          | 2(33,3%)               |                      |
| Sesak                      | 19(43,2%)          | 3(50,0%)               |                      |
| Demam                      | 4(9,1%)            | 1(16,7%)               |                      |

Tabel 2. Konsentrasi rata-rata prokalsitonin kelompok bakteri dan non bakteri.

| Variabel                           | PCR Pasien         |                        |
|------------------------------------|--------------------|------------------------|
|                                    | Bakteri<br>(n =44) | Non-Bakteri<br>(n = 6) |
| Nilai Prokalsitonin<br>Rerata ± SD | 0,85018±0,490876   | 0,11033±0,090965       |

### Hubungan antara konsentrasi prokalsitonin dengan etiologi pneumonia komunitas

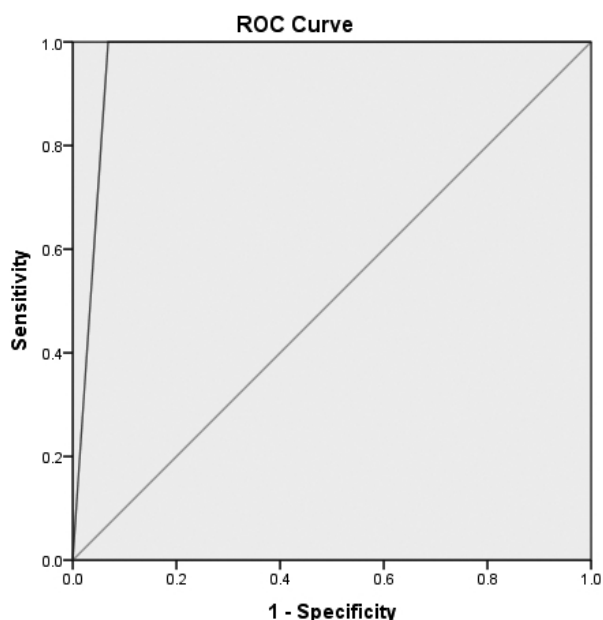
Pada uji korelasi *Rank Spearman* dengan derajat kepercayaan 95%, untuk hubungan antara nilai prokalsitonin dengan etiologi pneumonia diperoleh nilai kemaknaan (nilai p) sebesar  $< 0,00001$ . Hal ini menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik, artinya terdapat korelasi yang bermakna antara konsentrasi prokalsitonin dengan etiologi pneumonia komunitas ( $p < 0,05$ ). Nilai korelasi sebesar -0,563 menunjukkan bahwa arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi kuat berdasarkan kriteria Gamma dan Somers'd.

### Cut off point konsentrasi prokalsitonin

Sebagian besar CAP yang disebabkan oleh bakteri mempunyai konsentrasi prokalsitonin di atas nilai *cut off point*, sedangkan pada CAP yang disebabkan oleh non-bakteri mempunyai *cut off point* di bawah 0,5. Distribusi konsentrasi prokalsitonin berdasarkan nilai *cut off point* 0,5 dan etiologi penyebab CAP dapat dilihat pada Tabel 3. Nilai sensitivitas dan spesifisitas dalam penelitian ini adalah 93,18 % untuk sensitivitas dan 100% untuk spesifisitasnya.

Tabel 3. Distribusi konsentrasi prokalsitonin berdasarkan etiologi penyebab CAP.

| Konsentrasi PCT | PCT Pasien |             | Total     |
|-----------------|------------|-------------|-----------|
|                 | Bakteri    | Non-Bakteri |           |
| <0,5            | 41 (100%)  | 0 (100%)    | 41 (100%) |
| >0,5            | 3 (33,3%)  | 6 (66,7%)   | 9 (100%)  |
| Total           | 44 (88,0%) | 6 (12,9%)   |           |



Gambar 1. Kurva ROC akurasi diagnostik kosentrasi PCT luas area kurva ROC 0,966 (0,918-1,000).

### Kurva Receiver Operating Characteristic (ROC)

Kurva *Receiver Operating Characteristic (ROC)* dalam penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1. Pada Gambar 1, hasil analisis didapatkan nilai AUC (*Area Under Curve*) sebesar 0,966 pada derajat kepercayaan (IK 95% : 0,918-1,000) dengan nilai  $p < 0,0001$ . Secara statistik nilai AUC 0,966 atau 96,6% tergolong kuat, yang berarti konsentrasi prokalsitonin pada penelitian ini dapat mendiagnosis etiologi pneumonia pada 48 pasien dari 50 subjek penelitian.

### PEMBAHASAN

#### Karakteristik dasar

Data karakteristik dasar seperti yang terlihat pada Tabel 1 menunjukkan bahwa jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebanyak 32 orang (64%) dengan rata-rata umur pasien  $49,66 \pm 18,17$  dengan umur termuda 17 tahun dan tertua 85 tahun. Hasil pemeriksaan laboratorium leukosit terbanyak didapatkan  $>10.000$  pada 46 pasien (92%). Penyakit penyerta terbanyak pada penelitian ini adalah tuberkulosis (TB) paru dan asma yaitu sebanyak 17 orang (34%) dan 13 orang (26%) sedangkan yang tanpa penyakit penyerta didapatkan pada 6 orang (12%). Keluhan utama pasien masuk pada penelitian ini adalah batuk, sesak napas dan demam dengan jumlah masing-masing secara berurutan adalah 23 orang (46%), 22 orang (44%), dan 5 orang (10%).

Hasil PCR sputum dari 50 pasien penelitian didapatkan 44 pasien penyebabnya adalah bakteri dan 6 orang disebabkan oleh non-bakteri. Hal ini sesuai dengan penelitian yang ada dalam kepustakaan yang mendapatkan etiologi pneumonia komunitas terbanyak adalah bakteri gram positif diantaranya *Streptococcus sp* dengan jenis terbanyak *Streptococcus pneumonia* dan *Streptococcus Group A*.<sup>10</sup> Uji statistik antara karakteristik dasar subjek penelitian dengan etiologi penyebab pneumonia komunitas (berdasarkan hasil PCR) secara keseluruhan mendapatkan nilai  $p > 0,05$  yang berarti tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin, usia, leukosit, penyakit penyerta, dan keluhan utama

dengan etiologi pneumonia berdasarkan hasil PCR sputum.

### Konsentrasi prokalsitonin pada kelompok bakteri dan non-bakteri

Konsentrasi prokalsitonin berdasarkan etiologi bakteri dari PCR sputum adalah  $0,85018 \pm 0,490876$ . Pada etiologi non-bakteri didapatkan  $0,11033 \pm 0,090965$ . Hal ini sesuai dengan temuan Dandona<sup>11</sup> dan Whang<sup>12</sup> yang melaporkan bahwa konsentrasi PCT meningkat pada pneumonia yang disebabkan oleh bakteri karena rangsangan dari endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri Gram negatif. Penelitian Hatheril<sup>13</sup> juga mendapatkan konsentrasi PCT yang lebih tinggi pada pneumonia bakteri dibandingkan pneumonia non-bakteri. Penelitian Lacour<sup>14</sup> yang mendapatkan bahwa PCT lebih unggul dibandingkan analisis darah tepi dan CRP sebagai petanda spesifik dari infeksi bakteri. Feezor<sup>15</sup> menemukan bahwa peningkatan PCT bukan hanya dirangsang oleh endotoksin dari bakteri Gram negatif, tapi juga oleh materi dinding sel bakteri Gram positif. Crain<sup>16</sup> merekomendasikan penggunaan kadar PCT sebagai dasar pemberian antibiotik pada pasien pneumonia.

### Hubungan antara konsentrasi prokalsitonin dengan etiologi pneumonia komunitas

Hasil uji korelasi *Rank Spearman* dengan derajat kepercayaan 95%, untuk hubungan antara konsentrasi prokalsitonin dengan etiologi pneumonia diperoleh nilai p yang bermakna sebesar  $<0,00001$ . Ini berarti bahwa secara statistik terdapat hubungan antara konsentrasi prokalsitonin dengan etiologi pneumonia. Hasil tersebut sama dengan yang didapatkan oleh Crain<sup>16</sup>, sehingga Crain merekomendasikan panduan antibiotik berdasarkan konsentrasi PCT serum dengan rentang 0,5 ng/ml–10 ng/ml.<sup>16</sup>

### Cut off point konsentrasi prokalsitonin

Penelitian ini menggunakan *cut off point* 0,5 ng/ml (sesuai dengan kadar ambang diagnostik secara internasional), maka didapatkan akurasi diagnostik prokalsitonin sensitivitas 93,18% dan spesifisitas 100%. Interpretasi nilai diagnostik PCT

selama ini masih merupakan kendala aplikasi praktis. Hal tersebut karena banyak variasi pilihan nilai *cut off point* dari PCT. Beberapa faktor yang menyebabkan *cut off point* bervariasi karena penelitian sebelumnya menggunakan kategori beragam dan berbeda satu sama lain untuk klasifikasi subjek.<sup>13,17</sup> Tingginya nilai sensitivitas dan spesifisitas yang didapatkan dalam penelitian ini relevan dengan hasil penelitian Dominicus<sup>17</sup> yang mendapatkan sensitivitas 88,9 % dan spesifisitas 94,4 % dengan *cut off point* sama dengan penelitian ini yaitu 0,5 ng/ml.

### Kurva receiver operating characteristic (ROC)

Luas area di bawah kurva ROC yang didapat dalam penelitian ini adalah 0,966 (95% CI 0,918-1,000). Hasil ini relatif sama dengan hasil penelitian Dominicus yang mendapatkan luas area di bawah kurva ROC 0,945 (95% CI 0,899-0,998).<sup>18</sup> Penelitian Hatheril<sup>13</sup> yang mendapatkan luas area di bawah kurva ROC untuk PCT sebagai petanda sepsis adalah 0,965 (95% CI 0,934-0,996).

### KESIMPULAN

Penelitian ini mendapatkan hasil hubungan bermakna antara konsentrasi prokalsitonin dan etiologi pneumonia berdasarkan hasil pemeriksaan PCR sputum pasien pneumonia komunitas. *Cut off point* konsentrasi prokalsitonin untuk pneumonia yang disebabkan oleh bakteri adalah 0,5 ng/ml. Pemeriksaan penanda hayati prokalsitonin dapat dijadikan sebagai salah satu pemeriksaan untuk menentukan etiologi bakteri dan non-bakteri pada pasien pneumonia komunitas karena keakuratannya hampir sama dengan pemeriksaan PCR yang membutuhkan biaya yang mahal dan waktu yang lebih lama.

### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO Report: Incidence of pneumonia is not reduced by pneumococcal conjugate vaccine. *Bulletin of Medicine*. 2007;101:875-81.
2. Jane Soepardi. Profil Data Kesehatan Indonesia Tahun 2011. Kementerian Kesehatan RI; 2012.

3. Muhammad Amin. Problema Penyakit Paru Saat Kini dan Mendatang. Dalam :Buku Program dan Abstrak, Pertemuan Ilmiah Khusus XII Perhimpunan Dokter Spesialis Paru Indonesia. Yogyakarta; 2009. p. 21.
4. Uyainah AZ. Penggunaan antibiotik secara rasional pada pneumonia komunitas dalam naskah lengkap PIT Penyakit Dalam pusat penerbitan ilmu penyakit dalam FKUI; 2008. p. 91-103.
5. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 3-10.
6. Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991-1999. *Ann Intern Med.* 2003;138:525-33.
7. Becker KL, Nylen S, White JC. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation infection. *Endoc.* 2004;89:1512-25.
8. Lee, Man P. The role procalcitonin in community acquired pneumonia. *Queen Elibeth.* 2009;59:1-3.
9. Muller E, Michell I. How short cause can be in lower respiratory tract infection. *Inter Med Resp.* 2010;28 (Suppl): 37A-47A.
10. Marrie Thomas J. *Community Acquired Pneumonia.* New York: Kluwer Academic Publisher; 2002. p. 13-23.
11. Dandonna P, Nix D, Wilson WF, Aljada A, Assicott M, Bohuon C. Procalcitonin increases after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3296-301.
12. Hur M, Moon HW, Yun YM, Kim KH, Kim HS, Lee KM. Comparison of diagnostic utility between procalcitonin and C-Reactive Protein for the patients with blood culture-positive sepsis. *Korean J Lab Med.* 2009;29:529-35.
13. O'Connor EO, Venkatesh B, Lipman J, Mashongonyika C, Hall J. Procalcitonin in critical illness. *Crit Care Res.* 2001;3:236-43.
14. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein test in children with fever without localizing signs of infection seen in referral centre. *Pediatrics.* 2003;112:1054-60.
15. Feezor RJ, Caroline O, Baker V. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infection with gram-negative versus gram positive bacteria. *Infect and Immun.* 2003;71:5803-13.
16. Crain MC, Muller B. Biomarker in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J.* 2007;30:556-73.
17. Simon D, Gauvin F, Amre DK, Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C- reactive protein level as markers of bacterial infection : a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17.
18. Husada D, Twi Adnyana IGN, Setyoningrum RA, Suharso D, Ismoedijanto. Akurasi diagnostik prokalsitonin sebagai petanda serologis untuk membedakan infeksi bakteri dan infeksi virus. *Sari Pediatri.* 2012;13:316-23.