

Hubungan Perubahan Kadar Prokalsitonin dengan Respons Terapi *Community-Acquired Pneumonia* di RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar

Putu JE Saputra, Harun Iskandar

Subdivisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
FK Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRACT

Background: Infections, including pneumonia, become most common etiology of lung diseases in Indonesia. Procalcitonin (PCT) level endocrine response to bacterial infections. Procalcitonin level may distinguish bacterial and viral infections and is also on par with bacterial load, giving it prognostic value.

Objective: To assess the correlation between quantitative procalcitonin (PCT) levels with patients' responses to therapy of community-acquired pneumonia (CAP).

Methods: This is an analytic-observational prospective study. The study was conducted in Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar from September 2014 to January 2015. Procalcitonin level in plasma samples from in-hospital CAP patients was measured quantitatively using immunoluminometric method before and 72 hours after administration of empirical antibiotic. The correlation between PCT level and responses to therapy was analyzed using Wilcoxon signed ranked test.

Results: A total of 30 plasma samples were collected and examined. Initial PCT level in CAP subjects with negative response to therapy was higher than in subjects with positive response (mean 8.86 vs. 3.43; p=0.49). Procalcitonin level at 72 hours post-treatment in subjects with negative response to therapy was higher than in subjects with positive response (mean 9.36 vs 1.52; p=0.01). The difference between the levels of initial PCT and PCT level 72 hours post-treatment was larger in CAP subjects with positive response to therapy compared to subjects with negative response (mean 1.09 vs. -0.51; p=0.004).

Conclusion: There is a correlation between quantitative PCT levels and responses to CAP therapy. Procalcitonin level 72 hours after treatment was higher in subjects with negative response to therapy while the difference of initial and 72 hours post-therapy was higher in subjects with positive response to therapy.

Key words: Procalcitonin, response to therapy, community-acquired pneumonia.

ABSTRAK

Latar belakang: Penyakit infeksi, termasuk pneumonia, merupakan penyebab tersering penyakit paru di Indonesia. Prokalsitonin (PCT) merupakan respons endokrin terhadap infeksi bakteri yang dapat membedakan serangan virus dan bakteri serta selaras dengan banyaknya bakteri sehingga memiliki nilai prognostik.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar prokalsitonin (PCT) kuantitatif dengan respons terhadap terapi pneumonia komunitas (*community-acquired pneumonia*, CAP).

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitis-observasional prospektif. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar dalam periode September sampai Januari 2015. Kadar PCT dalam sampel plasma pasien CAP yang dirawat inap diukur saat sebelum dan 72 jam setelah pemberian antibiotik empiris menggunakan metode imunoluminometri. Hubungan kadar PCT kuantitatif dan respons terhadap terapi dianalisis menggunakan uji Wilcoxon.

Hasil: Sebanyak 30 sampel plasma dikumpulkan dan diperiksa. Kadar PCT awal pada subjek CAP dengan respons negatif terhadap terapi lebih tinggi dibandingkan dengan pada subjek dengan respons positif (rerata 8,86 vs. 2,43; p=0,49). Kadar PCT pada 72 jam setelah terapi lebih tinggi pada pasien dengan respons negatif terhadap terapi dibandingkan pada subjek dengan respons positif (rerata 9,36 vs 1,52; p=0,01). Perbedaan antara kadar PCT awal dengan PCT pada 72 jam setelah terapi lebih besar pada subjek CAP dengan respons positif terhadap terapi dibandingkan dengan subjek dengan respons negatif (rerata 1,09 vs -0,51; p=0,004).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara kadar PCT kuantitatif dan respons terhadap terapi CAP. Kadar PCT 72 jam setelah terapi lebih tinggi pada subjek dengan respons negatif terhadap terapi sementara perbedaan kadar PCT awal dan 72 jam setelah terapi lebih tinggi pada subjek dengan respons positif terhadap terapi.

Kata kunci: Prokalsitonin, respons terhadap terapi, pneumonia komunitas.

Korespondensi:
DR. Dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P
Email:
haruniskandar13@gmail.com

Indonesian Journal of
CHEST
Critical and Emergency Medicine

Vol. 2, No. 1
Jan - Mar 2015

PENDAHULUAN

Pneumonia adalah radang parenkim paru yang ditandai dengan konsolidasi pada bagian yang terkena. Konsolidasi merupakan gambaran yang timbul akibat terisinya alveolus oleh eksudat, sel radang, dan fibrin.¹ Pneumonia yang terjadi sebelum masuk rumah sakit atau kurang dari 48 jam dari awal masuk rumah sakit disebut sebagai pneumonia komunitas (*community-acquired pneumonia, CAP*).²

Insidens pneumonia di seluruh dunia terus meningkat. Meskipun pedoman pemeriksaan penunjang dan terapi telah banyak berkembang, pneumonia masih memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang cukup besar. Dari data SEAMIC Health Statistic 2001, influenza dan pneumonia merupakan penyebab kematian nomor 6 di Indonesia, nomor 9 di Brunei Darussalam, nomor 7 di Malaysia, nomor 3 di Singapura, dan nomor 3 di Vietnam.^{3,4} Laporan WHO tahun 1999 menyebutkan bahwa penyebab kematian tertinggi akibat penyakit infeksi di dunia adalah infeksi saluran napas akut, termasuk pneumonia.^{3,5}

Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga Departemen Kesehatan tahun 2001 menyebutkan, penyakit infeksi saluran napas bawah menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian tersering di Indonesia. Menurut data Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta pada tahun 2001, infeksi juga merupakan penyebab utama penyakit paru yang mencakup 58% pasien rawat jalan dan 58,8% pasien rawat inap. Sebanyak 11,6% di antara kasus infeksi paru pada pasien rawat jalan merupakan infeksi nontuberkulosis, sedangkan pada pasien rawat inap tercatat angka 14,6%. Di Rumah Sakit H. Adam Malik, Medan, 53,8% kasus paru tercatat disebabkan oleh infeksi dan 28,6% di antaranya infeksi nontuberkulosis. Masia dkk. melaporkan, dari 240 pasien pneumonia yang diteliti, penyebab pneumonia yang terbanyak adalah bakteri (16,25%), atipik (15%), virus (6,25%), gabungan (5,83%), dan tidak diketahui (33,75%).³⁻⁵

Prokalsitonin (*procalcitonin, PCT*) merupakan prohormon kalsitonin yang diproduksi oleh sel C kelenjar tiroid dan dipecah oleh enzim proteolitik menjadi hormon aktif. Prokalsitonin diproduksi sebagai tanggapan endotoksin atau mediator yang dilepaskan terhadap infeksi bakteri seperti interleukin 1b (IL-1b), *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), dan interleukin-6 (IL-6). Marker ini sangat berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi bakteri.^{6,7} Karena

PCT dilemahkan oleh interferon (IFN) yang dilepaskan terhadap infeksi virus, PCT lebih spesifik untuk infeksi bakteri.^{8,9} Prokalsitonin yang meningkat dalam 6-12 jam setelah stimulasi dinilai memiliki profil kinetik yang baik untuk digunakan sebagai penanda klinis. Selain itu, kadar PCT berkorelasi dengan banyaknya bakteri dan beratnya infeksi. Dengan demikian, kadar PCT memiliki implikasi prognostik yaitu dapat memprediksi respons terapi pada pasien CAP.^{7,10-12}

Akan tetapi, saat ini belum banyak data yang membahas kegunaan PCT untuk memprediksi respons terhadap terapi CAP. Studi oleh Moulin dkk. menemukan bahwa untuk membedakan etiologi CAP pada pasien yang dirawat di rumah sakit, kadar PCT dengan ambang batas 0,1 ng/ml memiliki sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif yang lebih besar daripada CRP, IL-6, atau jumlah sel darah putih.¹¹⁻¹³

Penelitian lain oleh Gilbert dkk. tahun 2011 menemukan bahwa bila terapi antibiotik pada suatu penyakit infeksi, termasuk pneumonia, belum dimulai, pemeriksaan kadar PCT awal perlu dilakukan dalam 6-24 jam. Pada pasien rawat inap sebaiknya kadar PCT diperiksa pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh setelah terapi antibiotik dimulai. Antibiotik sebaiknya dihentikan setelah PCT menurun 80% dari kadar awal.¹⁴

Sejauh penelusuran penulis, di Indonesia belum ada laporan penelitian tentang hubungan kadar PCT dengan respons terapi CAP. Penelitian ini diadakan untuk mengetahui hubungan kadar PCT kuantitatif dengan respons terhadap terapi CAP.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi prospektif yang bersifat analitis-observasional. Penelitian bertempat di ruang perawatan Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar dalam periode September 2014 sampai dengan Januari 2015. Populasi penelitian adalah pasien rawat inap dengan kriteria inklusi diagnosis CAP, usia antara 18-60 tahun, mendapat terapi antibiotik empiris sesuai pedoman Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), tanpa tanda infeksi akut organ lain, tanpa infeksi tuberkulosis (TB) paru, tanpa tumor tiroid atau struma, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria ekslusi meliputi pasien pulang paksa atau meninggal sebelum 72 jam perawatan di rumah sakit. Sampel diambil secara konsekuatif.

Respons terapi pada penelitian ini dinilai berdasarkan kriteria dari *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) 2007. Analisis data menggunakan program statistik komputer dengan derajat kemaknaan $p<0,05$. Analisis hubungan antara kadar PCT kuantitatif dengan respons terapi dilakukan dengan *Wilcoxon's signed-rank test*.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini, subjek laki-laki dan perempuan masing-masing berjumlah 15 (50%) subjek. Umur subjek bervariasi antara 20-60 tahun dengan rerata 48 ± 12 tahun. Subjek dikategorikan menurut median umur (50 tahun), yaitu subjek berumur ≤ 50 tahun sebanyak 14 (46,7%) subjek. Menurut indeks massa tubuh (IMT), subjek dibagi ke dalam kategori IMT $< 23 \text{ kg/m}^2$ sebanyak 28 (93,3%) subjek dan IMT $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ sebanyak 2 (6,7%) subjek. Indeks massa tubuh terendah adalah 17 kg/m^2 dan tertinggi 25,0 kg/m^2 . Subjek yang menunjukkan respons terapi berjumlah 25 (83,3%) subjek. Data demografis subjek penelitian dapat dilihat dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Demografis Subjek Penelitian (n=30)

Variabel	Jumlah
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	15 (50)
Perempuan	15 (50)
Umur, n (%)	
≤ 50 tahun	14 (46,7)
> 50 tahun	16 (53,3)
Indeks massa tubuh, n (%)	
$< 23 \text{ kg/m}^2$	28 (93,3)
$\geq 23 \text{ kg/m}^2$	2 (6,7)
Respons terapi, n (%)	
Positif	25 (83,3)
Negatif	5 (16,7)

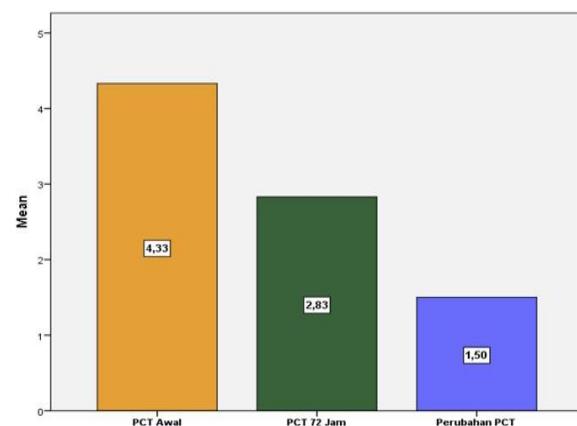
Tabel 2 memperlihatkan rentang kadar PCT awal antara 0,05-29,99 ng/ml dengan rerata $4,33 \pm 6,07$ ng/ml. Kadar PCT pada 72 jam setelah pemberian antibiotik mempunyai nilai antara 0,05-28,54 ng/ml dengan rerata $2,83 \pm 5,34$ ng/ml. Perubahan kadar PCT 72 jam dibandingkan kadar PCT awal mempunyai nilai antara -2,96 sampai dengan 16,36 ng/ml dengan rerata perubahan $1,50 \pm 3,12$ ng/ml (nilai negatif menunjukkan bahwa kadar PCT 72 jam lebih tinggi dibandingkan PCT awal), seperti yang diperlihatkan pada Gambar 1. Analisis dengan uji *Wilcoxon's signed-rank* menunjukkan bahwa kadar PCT 72 jam pascaterapi secara bermakna lebih

rendah dibandingkan kadar PCT awal ($p<0,001$). Hasil ini mendukung dugaan bahwa respons terapi yang signifikan diperoleh setelah 72 jam pemberian antibiotik empiris.

Tabel 2. Analisis Kadar Prokalsitonin pada Pasien CAP (n=30)

	Minimum	Maksimum	Rerata	SB	p
Kadar PCT awal	0,05	29,99	4,33	6,07	0,000
Kadar PCT 72 jam	0,05	28,54	2,83	5,34	
Perubahan kadar PCT	-2,96	16,36	1,50	3,12	

Keterangan: SB=simpang baku



Gambar 1. Perbandingan Kadar PCT Awal dan 72 Jam Pascaterapi

Tabel 3 memperlihatkan perubahan kadar PCT 72 jam pascaterapi dibandingkan kadar PCT awal sebagai berikut: terdapat 24 (80%) subjek dengan kadar PCT menurun, 5 (17%) subjek dengan kadar PCT meningkat, dan satu (3%) subjek dengan kadar PCT tetap.

Tabel 3. Sebaran Perubahan PCT Awal dengan 72 Jam

Variabel	N	Rerata
Negatif ranks	24 ^a	16,04
Kadar PCT 72 jam - kadar PCT awal	Positif ranks	5 ^b
	Ties	1 ^c
Total		30

Keterangan: a. Kadar PCT 72 jam < PCT awal, b. Kadar PCT 72 jam > PCT awal

c. Kadar PCT 72 jam = PCT awal

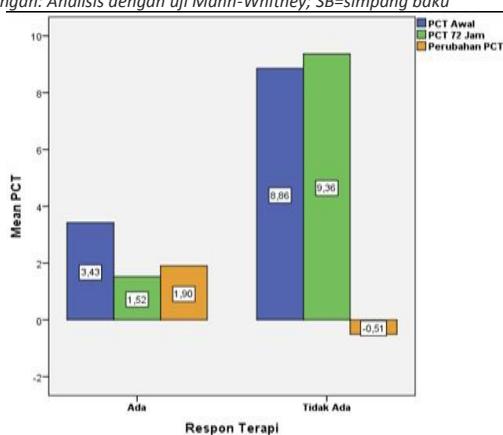
Tabel 4 memperlihatkan kadar PCT awal pada subjek dengan respons terapi negatif lebih tinggi dibandingkan dengan subjek yang respons terapinya positif (8,86 vs. 3,43 ng/ml), walaupun perbedaan tersebut tidak signifikan ($p>0,05$). Kadar PCT 72 jam pascaterapi pada subjek dengan respons terapi positif ditemukan lebih rendah secara bermakna dibandingkan pada subjek yang respons terapinya negatif (1,52 vs. 9,36 ng/ml; $p<0,01$). Perubahan kadar PCT (selisih kadar PCT 72 jam pascaterapi dengan

kadar PCT awal) pada subjek dengan respons terapi positif secara bermakna lebih tinggi dibandingkan pada subjek dengan respons terapi negatif (-0,51 ng/ml; $p<0,01$), seperti yang diperlihatkan pada Gambar 2.

Tabel 4. Perbandingan Kadar PCT Berdasarkan Respons Terapi

	Respons Terapi	n	Rerata	SB	p
PCT Awal	Positif	25	3,43	3,77	0,487
	Negatif	5	8,86	12,30	
PCT 72 Jam	Positif	25	1,52	1,88	0,009
	Negatif	5	9,36	11,02	
Perubahan PCT	Positif	25	1,90	3,21	0,004
	Negatif	5	-0,51	1,62	

Keterangan: Analisis dengan uji Mann-Whitney; SB=simpangan baku

**Gambar 2. Perbandingan Kadar PCT Berdasarkan Respons Terapi**

DISKUSI

Pneumonia ditandai dengan sekumpulan gejala (demam, nyeri pleuristik, sesak napas) dan tanda (infiltrat paru) yang berasal dari sistem pernapasan namun dapat mempengaruhi penderitanya secara sistemik. Sebagai penyakit infeksi, CAP menstimulasi proses inflamasi yang diiringi pelepasan sitokin proinflamasi dan mediator lipid ke sirkulasi.⁴

Beberapa biomarker telah dikenal memiliki nilai diagnostik untuk pneumonia, seperti *C-reactive protein* (CRP), leukosit total, imunglobulin, dan PCT. Saat ini manfaat PCT sebagai biomarker terus diteliti. Konsentrasi

PCT yang hanya meningkat pada infeksi bakteri dan tetap rendah pada infeksi virus membuat biomarker ini

banyak digunakan untuk membantu diagnosis penyakit

infeksi seperti sepsis, meningitis dan pneumonia.^{11,15}

Prokalsitonin merupakan molekul yang dianggap sebagai bentuk primitif dari pertahanan terhadap infeksi bakteri yang dilepaskan sebelum sistem imun yang lebih efektif bekerja. Akan tetapi, perlu diketahui bahwa keadaan seperti trauma, pembedahan, syok

kardiogenik, luka bakar, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), nekrosis setelah pankreatitis akut, dan reaksi penolakan jaringan pada transplantasi juga dapat meningkatkan kadar PCT.⁷

Kadar PCT umumnya meningkat dalam dua sampai tiga jam setelah induksi oleh endotoksin.

Kadarnya terus naik secara cepat hingga menjadi ratusan ng/ml pada sepsis berat dan syok sepsis, lalu mencapai *plateau* dalam enam sampai dua belas jam. Kadar PCT akan terus meningkat dan menetap dalam 48 jam lalu turun ke nilai normal dalam dua hari jika pengobatan berhasil. Penurunan ini menunjukkan prognosis yang baik. Kadar PCT yang terus meningkat dan tidak turun setelah pemberian terapi mengindikasikan kegagalan terapi.^{8,15}

Karakteristik Variabel Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada 30 subjek yang terdiri atas 15 subjek laki-laki dan 15 subjek perempuan yang menderita CAP. Subjek dibagi atas kategori umur, IMT, dan respons terapi. Jenis kelamin, umur, dan IMT tidak dimasukkan dalam analisis, sedangkan respons terapi dianalisis lebih lanjut untuk mencari hubungannya dengan perubahan kadar PCT 72 jam setelah terapi.

Analisis Kadar PCT

Penelitian ini mendapatkan rentang kadar PCT awal di antara 0,05-29,99 ng/ml dengan rerata $4,33 \pm 6,07$ ng/ml, sedangkan rentang kadar PCT 72 jam pascaterapi mempunyai nilai di antara 0,05-28,54 ng/ml dengan rerata $2,83 \pm 5,34$ ng/ml. Perubahan kadar PCT 72 jam pascaterapi dibandingkan dengan kadar PCT awal mempunyai nilai antara -2,96-16,36 ng/ml dengan rerata perubahan $1,50 \pm 3,12$ ng/ml.

Penelitian oleh Seligman dkk. tahun 2012 mendapatkan konsentrasi PCT serum pada subjek sehat dapat tidak terdeteksi atau terdeteksi dalam kadar yang sangat rendah, umumnya <0,1 ng/ml.⁸ Boussekey dkk. tahun 2005 melakukan penelitian tentang nilai prognostik PCT pada subjek CAP dan mendapatkan bahwa PCT >2 ng/ml dihubungkan dengan peningkatan insidens bakteremia, syok sepsis, kegagalan multiorgan, dan kematian.¹⁶

Perbandingan Kadar PCT Awal dan 72 Jam Pascaterapi

Kadar PCT 72 jam pascaterapi secara signifikan lebih rendah dibandingkan kadar PCT awal (2,83 vs.

4,33; $p<0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat respons terapi yang signifikan setelah 72 jam. Secara lebih rinci, terdapat 24 (80%) subjek yang mengalami penurunan kadar PCT, 5 (17%) subjek dengan peningkatan kadar PCT, dan 1 (3%) subjek dengan kadar PCT tetap.

Penelitian *The Procalcitonin-Guided Reduction of the Duration of Antibiotic Therapy in Community-Acquired Pneumonia* (Pro CAP) oleh Crain dkk. tahun 2006 yang melibatkan 302 pasien menemukan bahwa pengukuran PCT memiliki kegunaan sebagai parameter klinis untuk memandu penggunaan antibiotik pada pasien CAP. Dalam studi tersebut, kadar PCT diukur dalam 6-24 jam awal masuk rumah sakit dan dievaluasi kembali pada hari keempat, enam, dan delapan.¹⁷

Perbandingan Kadar PCT Berdasarkan Respons Terapi

Kadar PCT awal pada subjek dengan respons terapi negatif lebih tinggi dibandingkan subjek dengan respons terapi positif (8,86 vs. 3,43 ng/ml), tetapi perbedaan tersebut tidak signifikan ($p>0,05$). Kadar PCT

72 jam pascaterapi pada subjek dengan respons terapi positif secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada subjek dengan respons terapi negatif (1,52 vs. 9,36 ng/ml; $p<0,01$). Perubahan kadar PCT dalam 72 jam setelah pemberian terapi secara signifikan lebih tinggi pada subjek dengan respons terapi positif dibandingkan pada subjek dengan respons terapi negatif (1,90 vs. -0,51 ng/ml; $p<0,01$). Nilai negatif menunjukkan bahwa kadar PCT 72 jam pascaterapi justru meningkat dibandingkan kadar awal. Hasil ini selaras dengan penelitian oleh Schuetz dkk. tahun 2011

yang menilai kemampuan prognostik PCT pada pasien CAP dengan melakukan *follow-up* kadar PCT setiap hari

ketiga, lima, dan tujuh perawatan. Schuetz mendapatkan

bahwa pada pasien dengan keadaan umum lebih buruk,

kadar PCT ditemukan meningkat pada setiap *follow-up* ($p<0,01$ untuk setiap perbandingan). Tidak ditemukan peningkatan serupa pada pasien dengan kondisi yang lebih baik.⁷

KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara kadar PCT kuantitatif dan respons terhadap terapi CAP. Kadar PCT 72 jam setelah terapi lebih tinggi pada subjek dengan respons negatif terhadap terapi sementara perbedaan kadar

PCT awal dan 72 jam setelah terapi lebih tinggi pada subjek dengan respons positif terhadap terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Subhakar K. Diagnosis of community-acquired pneumonia. JAPI 2012; 60(Suppl.):17-20.
2. Irfan M, Farooqi J, Hasan R. Community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2013; 19(3):198-208.
3. Soedarsono. Pneumonia. Dalam: Wibisono MY, Winariani, Hariadi S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru. Surabaya: Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair RSUD Dr. Soetomo; 2010.
4. Indonesia PDP. Pneumonia Komuniti. Surabaya: Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair; 2003.
5. Restrepo MI, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. Infect Dis Clin N Am 2009; 23:503-20.
6. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 h1n1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. Crit Care 2014;18(R44):1-11.
7. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Medicine 2011; 9(107):1-9
8. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira VdA. Biomarkers in community-acquired pneumonia: a state-of-the-art review. Clinics J 2012; 67(11):1321-5.
9. Schuetz P, Christ-Crain M, Miller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotics stewardship in infections-hope or hype? Swiss Med Wkly J 2009; 139(23-24):318-26.
10. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2011; 37:384-92.
11. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. CID 2008; 47(Suppl.3):127-32.
12. Nayak BS, Sakhamuri MS, Raghunanan B. The role of serum markers in assessing the severity and outcome of community acquired pneumonia in trinidadian population. J Pub Health and Epid 2010; 2(2):20-4.
13. Moulin F, Raymond J, Lorrot M. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. Arch Dis Child 2001; 84:332-6.
14. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. Clinical Infectious Diseases 2011; 52:346-50.
15. Manullang D. Hubungan kadar procalcitonin dengan beratnya pneumonia komunitas. Medan: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2013. h.43.
16. Boussekey N, Leroy O, Georges H. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. Infection 2005; 33:257-63.
17. Christ-Crane M, Stoiz D, Bingisser R. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia a randomized trial. Am J Respir Care Med 2006; 174:84-93.

