



Prokalsitonin, D-dimer, dan Ferritin sebagai Prediktor Perburukan COVID-19

Brigita Supit

Alumna Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit sistemik yang klinisnya sangat bervariasi mulai gejala ringan yang memiliki prognosis baik, hingga penyakit berat kritis dengan risiko mortalitas tinggi. Saat ini tidak ada pengobatan spesifik untuk penyakit ini. Adanya penanda yang tepat untuk prediksi tingkat keparahan dan prognosis penting untuk mengurangi mortalitas. Kadar prokalsitonin, D-dimer, dan ferritin serum yang meningkat dapat memprediksi peningkatan risiko perburukan pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, D-dimer, ferritin, prokalsitonin

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a systemic disease with variable clinical features from mild symptoms with a good prognosis, to critically severe disease with high mortality. Currently, there is no specific treatment for this disease. It is crucial to find appropriate biomarkers to predict severity and prognosis, thus may reduce the mortality rate in COVID-19 patients. Increased procalcitonin, D-dimer, and serum ferritin levels can predict an increased deterioration risk in COVID-19 patients. **Brigita Supit. Procalcitonin, D-dimer, and Ferritin Level as Predictors for COVID-19 Severity.**

Keywords: COVID-19, D-dimer, ferritin, procalcitonin

PENDAHULUAN

Sejak *outbreak* awal di Provinsi Hubei China pada November 2019, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) telah menyebar ke seluruh dunia dan dideklarasikan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO).¹ *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit sistemik yang memengaruhi spektrum luas jaringan dan sel. Pasien terinfeksi mengalami gejala klinis yang sangat bervariasi, dari ringan hingga pneumonia interstisial bilateral.² Jika tidak diidentifikasi dengan baik dan diterapi secara individual, pasien COVID-19 dengan sindrom distres pernapasan akut dapat berkembang menjadi kegagalan multiorgan tanpa harus disertai komorbiditas.² Syok sepsis dan infeksi bakteri sekunder adalah komplikasi umum pada pasien di unit perawatan intensif (ICU).²

Saat ini, tidak ada pengobatan spesifik untuk penyakit yang sangat menular ini.³ Meskipun sebagian besar pasien memiliki gejala ringan dan prognosis baik, pasien dengan penyakit berat kritis memiliki risiko mortalitas tinggi.³

Oleh karena itu, penting untuk segera menemukan penanda yang tepat untuk prediksi tingkat keparahan dan prognosis untuk mengurangi mortalitas.³ Prokalsitonin, D-dimer, dan ferritin serum yang meningkat dapat memprediksi peningkatan risiko perburukan pasien COVID-19.^{2,4,6}

PROKALSIKTONIN (PCT)

Prokalsitonin (PCT) adalah glikoprotein prekursor *calcitonin* tanpa aktivitas hormonal, yang dihasilkan dan dilepaskan oleh sel parafolikuler tiroid.^{7,8} Kadar PCT serum biasanya rendah atau tidak terdeteksi.⁸ Selama infeksi bakteri dan sepsis, PCT meningkat signifikan karena dihasilkan oleh sumber ekstratiroid sebagai respons terhadap endotoksin bakteri dan sitokin inflamasi, seperti interleukin (IL)-1 β , *tumor necrosis factor* (TNF)- α , dan IL-6.^{9,10} Namun, sintesis PCT dihambat oleh interferon (INF)- γ yang konsentrasinya meningkat selama infeksi virus, sehingga kadar PCT cenderung rendah pada infeksi virus.^{9,9} Oleh karena itu, PCT dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi bakteri dan virus.⁸

Sebagai penanda yang bermanfaat untuk infeksi bakteri sistemik, PCT memiliki spesifisitas dan sensitivitas lebih tinggi dibandingkan protein fase akut seperti tingkat *C-reactive protein* (CRP) dan interleukin-6, bahkan di ICU.⁷

Nilai PCT berada dalam rentang normal pada beberapa pasien COVID-19 tanpa komplikasi.⁹ Kadar PCT tinggi pada kelompok gejala berat menandakan bahwa pasien COVID-19 gejala berat dapat mengalami superinfeksi bakteri yang berkontribusi memperumit gambaran klinis.⁸

Hu, dkk.¹¹ melaporkan rerata kadar PCT serum 4 kali lebih tinggi pada pasien gejala berat dibandingkan gejala sedang, dan 8 kali lebih tinggi pada pasien kritis dibandingkan gejala sedang. Liu, dkk.⁷ melaporkan bahwa risiko penyakit kritis pada kelompok PCT meningkat 3,559 kali lebih tinggi daripada kelompok PCT normal. Peningkatan ini bahkan lebih signifikan setelah penyesuaian terhadap faktor perancu. Penemuan ini dapat menjadi

Alamat Korespondensi email: drbrigitasupit@gmail.com



pedoman untuk memperbaiki prognosis pasien COVID-19 berat yang kritis.⁷

Vazzana, dkk.² melaporkan PCT negatif pada hampir tiga perempat pasien dengan gejala berat dan fatal. PCT spesifik, namun tidak sensitif untuk identifikasi pasien COVID-19 yang risiko perburukannya meningkat.² Kadar PCT sering normal pada COVID-19, sehingga pemeriksaan PCT serial lebih dapat memprediksi prognosis pasien COVID-19 daripada sekali pengukuran.^{2,11} Peningkatan progresif kadar PCT dapat memprediksi prognosis lebih buruk.¹¹

Krause, dkk.¹ melaporkan bahwa pasien dengan kadar PCT awal $>0,1$ ng/mL membutuhkan penggunaan ventilasi mekanik dengan durasi lebih lama dibandingkan pasien dengan kadar $\leq 0,1$ ng/mL ($p = 0,021$) dalam analisis univariat. Hal ini dapat membantu identifikasi pasien yang berisiko memerlukan ventilasi mekanik berkepanjangan saat masuk rumah sakit.¹

Liu, dkk.⁷ melaporkan hasil analisis model Cox proporsional yang menunjukkan peningkatan kadar PCT berasosiasi signifikan dengan lebih tingginya risiko mortalitas pasien COVID-19, bahkan setelah penyesuaian usia, riwayat penyakit kardiovaskular, hitung sel darah putih, trombosit, limfosit, dan kadar D-dimer sebagai faktor perancu. PCT disebut sebagai prediktor independen mortalitas pasien COVID-19.³

Nilai *cut-off* PCT yang digunakan pada sebagian besar studi adalah $0,5$ ng/mL.² Namun, telah dilaporkan sensitivitas PCT rendah pada ambang $0,5$ ng/dL, sehingga nilai *cut-off* lebih rendah direkomendasikan sebagai pedoman terapi antibiotik untuk infeksi saluran napas bawah.² Nilai *cut-off* optimal sebaiknya dipelajari lebih lanjut.² Pedoman COVID-19 saat ini merekomendasikan terapi antibiotik pada sepsis, ventilasi mekanik, atau bukti infeksi bakteri.²

Pada pasien infeksi COVID-19 berat dapat terjadi hiperaktivitas imun dan sindrom pelepasan sitokin (CRS), dengan pelepasan masif IL-6.^{2,7} Membedakan antara sepsis dan CRS merupakan tantangan klinis yang sulit pada rentang waktu sempit.²

Pada studi yang dianalisis Vazzana, dkk.²,

tidak ada yang mengelompokkan kadar PCT berdasarkan ada tidaknya infeksi bakteri sekunder. Oleh karena itu, masih belum jelas apakah kadar PCT pasien perburukan meningkat karena infeksi bakteri atau kerusakan organ target, dan belum ditetapkan apakah PCT dapat digunakan untuk identifikasi infeksi bakteri dan memandu penggunaan antibiotik pada keadaan ini.²

D-DIMER

D-dimer adalah produk degradasi utama *cross-linked* fibrin yang dihasilkan ketika plasmin memecah fibrin untuk menghancurkan gumpalan.^{12,13} Banyak studi menunjukkan bahwa D-dimer adalah penanda penting aktivasi koagulasi dan fibrinolisis.¹² Individu sehat memiliki kadar D-dimer rendah; peningkatan kadar ditemukan pada kondisi yang berhubungan dengan trombosis.¹² D-dimer dipelajari untuk diagnosis, pemantauan, dan terapi *venous thromboembolism* (VTE).¹² Kadar D-dimer juga meningkat pada kondisi inflamasi kronik, seperti keganasan aktif, *rheumatoid arthritis*, anemia sel sabit, dan asma. Pada kondisi COVID-19, D-dimer dilaporkan lebih tinggi pada pasien kritis atau meninggal.¹²

Setelah SARS-CoV-2 masuk ke tubuh melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme* (ACE2) yang menempel pada permukaan sel epitel mukosa, *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) dapat cepat dikenali oleh sistem imun, dan respons imun diaktivasi untuk menghilangkan virus.¹⁴ Namun, respons imun overaktif dapat menyebabkan badai sitokin. Badai sitokin dapat menyebabkan kerusakan endotel vaskular, mengaktifasi sistem koagulasi, serta menghambat sistem fibrinolitik dan antikoagulasi.¹⁴ Beberapa penemuan patologis melaporkan adanya sejumlah masif trombi makro dan mikro dalam banyak pembuluh darah pada COVID-19.¹² Trombosis berlebihan di dalam sistem mikrovaskular dapat menyebabkan koagulasi intravaskular tersebar (*Disseminated Intravascular Coagulation/DIC*), akhirnya dapat menyebabkan gangguan mikrosirkulasi dan sindrom disfungsi organ multipel (MODS) serius.¹² Oleh karena itu, deteksi awal dan koreksi gangguan koagulasi dapat efektif mengurangi kematian.¹⁴

Dalam studi kohort retrospektif Yu, dkk.⁴, kadar D-dimer meningkat pada pasien COVID-19

berat, dan meta-analisis mengonfirmasi bahwa risiko COVID-19 berat berhubungan dengan kadar D-dimer di atas $0,5$ $\mu\text{g/mL}$.⁴ Studi terbaru melaporkan bahwa perubahan kadar D-dimer mungkin berhubungan dengan perjalanan penyakit COVID-19.⁴

Uji D-dimer cepat, *reproducible*, tidak mahal, dan mudah diakses.¹³ Penentuan konsentrasi D-dimer adalah tes sensitif dalam klinis untuk diagnosis trombosis, termasuk embolisme paru dan DIC.¹⁵ Peningkatan kadar D-dimer pada COVID-19 dapat membantu identifikasi cepat terhadap keparahan penyakit, komplikasi paru, dan risiko tromboembolisme vena pada keadaan pro-trombosis. Hal ini dapat membantu stratifikasi risiko dan pemilihan terapi untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas COVID-19.¹⁵

Kadar D-dimer pasien COVID-19 yang masuk ICU dilaporkan meningkat signifikan.⁴ Perhatian klinis terhadap tromboembolisme vena (VTE) sebaiknya dilakukan terutama pada pasien COVID-19 berat, yang sering terbaring di tempat tidur dan dengan fungsi koagulasi abnormal.⁴ Perburukan cepat terlihat pada kasus dengan peningkatan D-dimer signifikan.⁴ Dalam hal ini, embolisme paru setelah lepasnya trombosis vena dalam (DVT) harus dipertimbangkan dan segera diwaspadai, terutama jika pasien dengan gambaran klinis seperti penurunan cepat tekanan darah, perburukan oksigenasi mendadak, dan distres pernapasan.⁴

Selain trombosis dan embolisme paru, D-dimer dapat menjadi manifestasi infeksi virus berat.⁴ Infeksi virus dapat berkembang menjadi sepsis dan menginduksi gangguan koagulasi, yang umum dijumpai pada perjalanan penyakit berat.⁴ Selain itu, peningkatan kadar D-dimer sebagai manifestasi tidak langsung terhadap reaksi inflamasi; sitokin inflamasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis dalam alveoli, yang dapat mengaktifasi sistem fibrinolisis, dan kemudian meningkatkan kadar D-dimer.⁴ D-dimer lebih dari 1 $\mu\text{g/mL}$ ditemukan sebagai faktor risiko prognosis buruk dan prediktor terbaik untuk mortalitas pasien COVID-19.^{4,13} Kadar abnormal D-dimer juga berhubungan dengan risiko kematian 28 hari pasien COVID-19, dan terapi *low molecular weight heparin* (LMWH) dapat bermanfaat pada pasien COVID-19 dengan peningkatan D-dimer (lebih dari 3 $\mu\text{g/}$



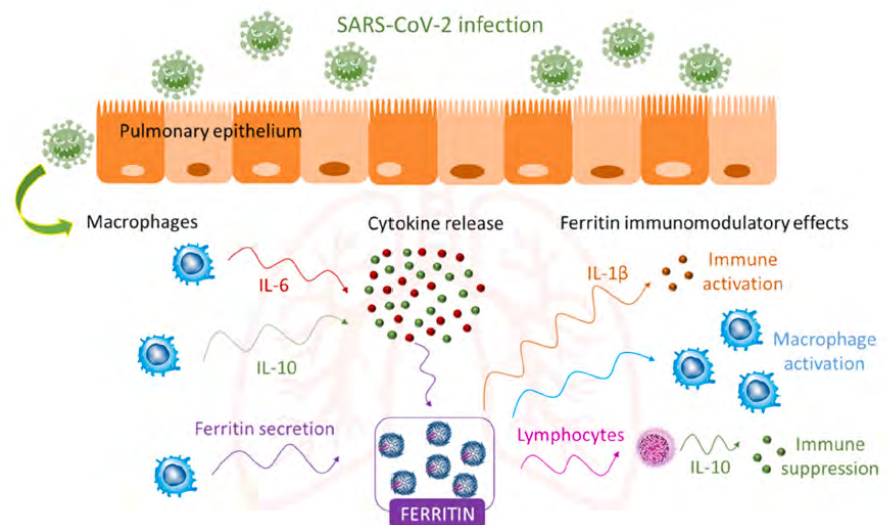
mL) untuk menurunkan tingkat kematian.⁴

FERRITIN

Ferritin serum adalah protein penyimpan besi yang secara luas diukur sebagai indikator status besi, namun juga diketahui sebagai penanda inflamasi.⁵ Ferritin serum dapat meningkat signifikan sebagai respons terhadap inflamasi dan berbagai penyakit.⁵ Pada keadaan inflamasi, ferritin berperan memodulasi respons imun melalui induksi sitokin anti-inflamasi dan membatasi kerusakan akibat radikal bebas.¹⁷ Selain itu, ferritin juga mungkin berperan sebagai penyebab inflamasi.¹⁷

Kasus COVID-19 berat menunjukkan gambaran reaksi inflamasi sistemik, termasuk hiperferritinemia.⁵ Pasien gejala berat memiliki kadar ferritin serum lebih tinggi dibandingkan pasien dengan gejala tidak berat.⁵ Pada studi Lin, dkk.⁵ analisis regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa kadar ferritin serum saat masuk adalah faktor risiko independen untuk keparahan penyakit pasien COVID-19. Ferritin serum yang lebih tinggi mampu memprediksi peningkatan risiko keparahan penyakit pasien COVID-19.⁵ Studi Lin, dkk.⁵ juga menemukan bahwa pasien dengan hiperferritinemia (≥ 500 ug/L) lebih mungkin berkembang menjadi infiltrasi paru bilateral dan penyakit lebih berat. Oleh karena kadar ferritin serum berkorelasi dengan derajat inflamasi sistemik dan paru, hiperferritinemia juga berhubungan dengan keparahan penyakit dan mortalitas pasien COVID-19.^{5,6}

Mekanisme hubungan hiperferritinemia dan keparahan penyakit pasien COVID-19 masih belum jelas; beberapa kemungkinan untuk fenomena ini: 1) SARS-CoV-2 pada COVID-19 menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin- 1β (IL- 1β), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan IL-6 yang dapat meningkatkan sintesis ferritin lebih awal pada inflamasi; 2) kerusakan seluler dari inflamasi dapat mendorong kebocoran ferritin intraseluler, sehingga meningkatkan ferritin serum; 3) pada asidosis, lingkungan mikrovaskular dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dapat membebaskan besi dari ferritin, dan besi



Gambar. Peran ferritin selama inflamasi pada infeksi COVID-19. Produksi ferritin aktif oleh makrofag dan sitokin dapat menyebabkan hiperferritinemia, yang akibatnya meningkatkan produksi beberapa sitokin pro-inflamasi (IL- 1β) dan anti-inflamasi (IL-10).¹⁶

bebas dapat berpartisipasi dalam reaksi Haber-Weiss dan Fenton, menghasilkan radikal hidroksil, menyebabkan kerusakan sel lebih jauh, dan memperburuk kerusakan jaringan, menyebabkan siklus ganas inflamasi.⁵ Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mengonfirmasi peran kadar ferritin serum dalam patogenesis COVID-19.⁵

Pasien COVID-19 memiliki profil sitokin heterogen, sehingga tidak dapat digunakan sebagai penanda prognosis atau keparahan penyakit.⁶ Sebaliknya, penanda rutin seperti PCT dan hitung limfosit, memiliki spesifisitas lebih baik daripada sitokin namun sensitivitasnya rendah.⁶ Nilai ferritin terglykosilasi/*glycosylated ferritin* (GF) adalah penanda yang sangat sensitif dan lebih baik untuk membedakan pasien gejala berat, dibandingkan ferritin saja.⁶ Kombinasi hitung limfosit ($< 540/\text{mm}^3$), PCT ($\geq 0,5$ $\mu\text{g/L}$), dan nilai GF ($\leq 40\%$) dapat menjadi dasar skor tingkat keparahan (satu poin masing-masing) yang memandu pembuatan keputusan klinis.⁶ Pada kohort Fauter, dkk.⁶, skor ≥ 2 memiliki sensitivitas 71% dan spesifisitas 95% untuk keparahan penyakit. Namun, risiko kematian masih lebih baik dievaluasi dari limfopenia saja.⁶

SIMPULAN

Peningkatan prokalsitonin (PCT) ($\geq 0,5$ ng/mL), D-dimer ($\geq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$), dan ferritin serum (≥ 500 ug/L) mampu memprediksi peningkatan risiko perburukan pasien COVID-19. PCT sebagai penanda infeksi bakteri memiliki sensitivitas rendah, sehingga membutuhkan pengukuran serial. *Cut-off* optimal sebaiknya diteliti lebih jauh. Studi selanjutnya sebaiknya memastikan apakah PCT dapat digunakan untuk deteksi infeksi bakteri sekunder dan memandu terapi antibiotik.

Indikator koagulasi seperti D-dimer harus dipantau sedini mungkin untuk deteksi komplikasi trombotik. Terapi preventif penting untuk mengurangi risiko tromboembolisme dan DIC akibat gangguan koagulasi, sehingga menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19.

Ferritin sebagai penanda inflamasi merupakan faktor risiko independen keparahan penyakit pasien COVID-19. Kombinasi antara hitung limfosit ($< 540/\text{mm}^3$), PCT ($\geq 0,5$ $\mu\text{g/L}$), dan nilai GF ($\leq 40\%$) dapat menjadi dasar skor tingkat keparahan (satu poin masing-masing); skor ≥ 2 memiliki sensitivitas 71% dan spesifisitas 95% untuk keparahan penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Krause M, Douin DJ, Tran TT, Fernandez-Bustamante A, Aftab M, Bartels K. Association between procalcitonin levels and duration of mechanical ventilation in COVID-19 patients. PLoS ONE 2020;15(9):e0239174.
2. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: Association with disease severity and outcomes. Acta Clinica



ANALYSIS



- Belgica. 2020;1-5.
- Xu JB, Xu C, Zhang RB, Wu M, P CK, Li XJ, et al. Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. *Scient Rep.* 2020;10:15058.
 - Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis Res.* 2020;219-25.
 - Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infection* 2020 ;81(4):647-79.
 - Fauter M, Viel S, Zaepfel S, Pradat P, Fiscus J, Villard M. Low glycosylated ferritin is a sensitive biomarker of severe COVID-19. *Cellular Molecular Immunol.* 2020;17(11):1183-5.
 - Liu ZM, Li JP, Wang SP, Chen DY, Zeng W, Chen SC, et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19. *Internat J Med Sci.* 2020;17(16):2468-76.
 - Liu F, Li L, Xu MD, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370.
 - Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.* 2020;505:190–1.
 - Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang. GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med.* 2017;35(4):579-83.
 - Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Internat J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106051.
 - Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyaphongs Y, et al. Prevalence and outcomes of D-Dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:00–00.
 - Sakka M, Connors JM, Hékimian G, Martin-Toutain I, Crichi B, Colmegna I, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and pooled analysis. *JMV—Journal de Médecine Vasculaire.* 2020;45(5):268–74.
 - Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *BioMed Res Internat.* 2020;2020:6159720.
 - Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-Dimer concentrations and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health* 2020;8:432.
 - Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chimica Acta.* 2020;509:249–51.
 - Payán-Pernía S, Pérez LG, Sevilla AFR, Gil JS, Canales SN. Absolute lymphocytes, ferritin, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase predict early invasive ventilation in patients with COVID-19. *Lab Med.* 2021;52(2):141-5.