

PENELITIAN

HUBUNGAN ANTARA NEUTROPHYL-LYMPHOCYTE RATIO DAN KADAR PROKALSIKALONIN PLASMA PADA PASIEN SEPSIS YANG DIRAWAT DI RUANG INTENSIF RSUP DR SARDJITO

Erry Alamsyah Asjhuri Wibowo, Juni Kurniawaty, Akhmad Yun Jufan

Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif FK-KMK UGM / RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Latar Belakang: Respon imun dari leukosit terhadap stress fisiologis seperti kerusakan jaringan, trauma berat, operasi mayor dan sepsis ditandai dengan peningkatan kadar neutrofil dan penurunan kadar limfosit. Pada kondisi patologis karena infeksi berat atau inflamasi sistemik, nilai NLR akan meningkat, sehingga NLR dapat digunakan untuk evaluasi klinis pada pasien dengan inflamasi sistemik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara Neutrophil-lymphocyte ratio dan prokalsitonin sebagai parameter derajat keparahan infeksi pada pasien sepsis yang dirawat di ruang intensif RSUP Dr Sardjito.

Metode: Studi korelasi observasional prospektif. Penelitian dilakukan di ICU RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama 5 bulan (Juni-Oktober 2019). Subyek: 29 pasien sepsis yang menjalani rawat inap di ruang ICU RSUP dr. Sardjito periode Juni-Oktober 2019.

Hasil: Didapatkan hubungan positif antara nilai Neutrophil-lymphocyte ratio dan kadar prokalsitonin plasma pada pengamatan hari 0, hari 1 dan hari 3 dengan keeratan hubungan 0,220 (sangat lemah), 0,389 (cukup) dan 0,065 (sangat lemah). Hubungan positif yang signifikan ($p < 0.05$) didapatkan pada pengamatan hari 1. Sementara pada analisis antara perubahan Neutrophil-lymphocyte ratio dan perubahan kadar prokalsitonin plasma didapatkan hubungan positif antara hari 0-1, hari 1-3 dan hari 0-3 dengan keeratan hubungan $r = 0,159$ (sangat lemah), 0,450 (cukup) dan 0,235 (sangat lemah). Hubungan positif yang signifikan ($p < 0.05$) didapatkan pada periode pengamatan antara hari 1 dengan hari 3.

Kesimpulan: Tidak didapatkan hubungan yang kuat antara Neutrophil-lymphocyte ratio dengan kadar prokalsitonin plasma pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito.

Kata kunci: Neutrophil-lymphocyte ratio, prokalsitonin, sepsis

ABSTRACT

Background: The immune response of leukocytes to physiological stresses such as tissue damage, severe trauma, major surgery and sepsis is characterized by increased neutrophil levels and decreased lymphocyte levels. In pathological conditions due to severe infection or systemic inflammation, the NLR will increase, so that NLR can be used for clinical evaluation in patients with systemic inflammation. This study aims to determine whether there is a correlation between alteration of Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma procalcitonin as a parameter of infection severity in sepsis patients treated in intensive care RSUP Dr Sardjito.

Methods: Prospective observational correlation study. The study was conducted in Intensive care RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta for 5 months (starting June 2019). Subject: 29 patients of sepsis admitted to intensive care RSUP dr. Sardjito on June-October 2019.

Results: Positive correlations between Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma procalcitonin on day 0, day 1 and day 3 of observations, $r=0,220$ (very weak), $r=0,389$ (moderate), and 0,065 (very weak). Positive significant correlation was found on day 1 of observation. Meanwhile, on analysis between Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma procalcitonin, Positive correlations were obtained on day 0-1, day 1-3 and day 0-3 of observations, $r = 0.159$ (very weak), $r = 0,450$ (moderate) and 0,235 (very weak).. The significant positive correlation ($p < 0.05$) was found in alterations between day 1-3.

Conclusion: There were no strong correlations between Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma procalcitonin in sepsis patients treated at ICU RSUP Dr Sardjito on day 1 of observation.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte ratio, procalcitonin, SOFA score, sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan salah satu penyebab kematian utama pada pasien yang dirawat di ruang intensif. Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan gangguan respon pejamu terhadap adanya infeksi, dan syok septik didefinisikan sebagai episode sepsis dimana terjadi gangguan sirkulasi dan metabolik yang berat sehingga meningkatkan risiko kematian. Saat ini rekomendasi untuk identifikasi sepsis dan syok septik adalah dengan penggunaan skor SOFA (*Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment*). Elemen pada pemeriksaan SOFA meliputi sistem respirasi, fungsi koagulasi, hepar, kardiovaskular, sistem saraf pusat dan ginjal.^{1,2}

Diagnosis dini sepsis dan penentuan derajat keparahan sepsis merupakan hal yang penting, karena dapat mempercepat dimulainya terapi spesifik terhadap sepsis dan dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas. Biomarker memiliki peran yang penting dalam diagnosis dan penentuan derajat keparahan sepsis.³

Prokalsitonin merupakan biomarker yang *reliable* dalam identifikasi sepsis.^{4,5} Prokalsitonin dilaporkan sebagai penanda untuk membedakan sepsis dengan penyebab non infeksi. Kadar prokalsitonin plasma meningkat pada pasien dengan infeksi bakterial.⁵ Prokalsitonin merupakan biomarker yang baik, namun penggunaannya terbatas karena membutuhkan biaya yang masih relatif tinggi.⁴

Penghitungan *Neutrophyl-lymphocyte ratio* (NLR) mulai banyak diteliti, karena merupakan parameter biologis yang relatif efektif secara biaya dan mudah didapatkan datanya dari pemeriksaan hitung darah lengkap. NLR dapat dihubungkan dengan derajat keparahan sepsis.⁴

Pada kondisi patologis karena infeksi berat atau inflamasi sistemik, nilai NLR akan meningkat, sehingga NLR dapat digunakan untuk evaluasi klinis pada pasien dengan inflamasi sistemik. NLR dilaporkan sebagai prediktor yang lebih baik dibandingkan biomarker infeksi konvensional seperti angka leukosit, angka neutrofil dan *C-reactive protein*.⁶

NLR dianggap sebagai parameter yang sederhana dan menjanjikan untuk memprediksi

derajat keparahan sepsis. Berbagai penelitian menunjukkan NLR dapat digunakan sebagai penanda infeksi. Pasien sepsis dan syok septik.^{4,6}

Penelitian oleh Velissaris et al (2018) pada 50 pasien sepsis di unit gawat darurat merumuskan bahwa NLR merupakan parameter yang mudah dikalkulasi, efisien dan dapat digunakan sebagai alat bantu diagnostik dalam pengelolaan pasien sepsis. Penelitian lain oleh Okashah et al (2014) pada 40 pasien sepsis di ruang intensif menunjukkan bahwa nilai NLR merupakan penanda yang lebih signifikan pada pasien sepsis dan syok septik dibandingkan dengan parameter klasik seperti CRP, angka leukosit, laktat, neutrofilia dan limfositopenia. Penelitian oleh Nugroho et al (2013) pada pasien sepsis di ruang intensif menunjukkan ada hubungan bermakna antara NLR dan skor SOFA pada pasien yang dirawat di ruang intensif.

METODE

Rancangan penelitian ini bersifat observasional prospektif dengan metode *cross sectional* dengan analisis korelasi. Penelitian ini dilakukan di ICU RSUP Dr Sardjito Yogyakarta Waktu penelitian dimulai pada bulan Juni sampai dengan Oktober 2019. Sampel pada penelitian ini adalah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, dimana subyek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan sampel dimasukkan sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi. Pasien yang memenuhi kriteria sampel dipilih secara berurutan sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Rumus yang digunakan untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini adalah dengan menggunakan rumus penentuan besar sampel analisis korelatif.⁷

Pada penelitian ini jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 29 sampel. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien berusia dewasa 18 tahun atau lebih, pasien dengan diagnosis sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito dan menyatakan persetujuannya untuk mengikuti penelitian ini. Kriteria eksklusi pada pasien ini adalah pasien dengan keganasan sel darah, pasien dalam kemoterapi, pasien pasca operasi, pasien pasca trauma, pasien

dengan karsinoma tiroid, pasien luka bakar, pasien dengan pankreatitis, pasien dengan gangguan imunologis, infeksi HIV, pasien mendapatkan terapi kortikosteroid > 2 minggu.

Penelitian ini dilakukan di ICU RSUP Dr Sardjito Yogyakarta setelah mendapatkan *ethical approval* dari Komisi Etik Penelitian FKMK dengan nomor surat Ref No: KE/FK/0488/EC/2019 serta ijin dari bagian pendidikan dan pelatihan RSUP Dr Sardjito (Nomor Surat: LB.02.01/XI.2.2/13700/2019). Masing-masing hasil pengukuran tiap sampel dicatat pada lembar pengukuran, kemudian ditabulasi dan dianalisis. Analisis data meliputi uji normalitas data kemudian dilakukan analisis parametrik/non parametrik. Untuk mengetahui sebaran data terdistribusi normal atau tidak, dilakukan uji normalitas. Didapatkan sebaran data terdistribusi tidak normal sehingga digunakan teknik statistik non parametrik. Selanjutnya dilakukan uji korelasi terhadap 2 variabel yang diteliti. Uji korelasi Spearman dilakukan karena data terdistribusi secara tidal normal. Hasil yang didapatkan pada uji korelasi ini adalah nilai koefisien korelasi (r).

Selanjutnya dilakukan uji signifikansi dua sisi. Jika nilai signifikansi < 0.05 maka hubungan yang terdapat pada r dianggap signifikan.

HASIL

Penelitian dilakukan mulai tanggal 29 Juni 2019 sampai 30 Oktober 2019 dengan jumlah sampel sebanyak 29 sampel. Pengamatan terhadap sampel dilakukan pada hari 0 (pada saat pasien masuk ICU atau terdiagnosis sepsis di ICU), hari 1 dan hari 3. Dilakukan pemeriksaan *Neutrophyl-lymphocyte ratio*, prokalsitonin dan skor SOFA di setiap periode pengamatan. Pada hari 3 pengamatan didapatkan 4 pasien yang meninggal sehingga jumlah sampel hari 3 menjadi 25 pasien.

Penelitian ini dilakukan pada 29 sampel dengan rentang usia 19-91 tahun dimana sebagian besar sampel berjenis kelamin laki-laki. Sumber infeksi terbanyak berasal dari sistem pernapasan yang didukung dengan data hasil kultur pada penelitian ini. Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Keterangan	Jumlah
Umur dalam tahun (rata-rata, simpangan baku)	53,03 ± 18,33
Laki-laki (jumlah, %)	16 (55,2%)
Perempuan (jumlah, %)	13 (44,8%)
Luaran hidup (jumlah, %)	16 (55,2%)
Luaran meninggal (jumlah, %)	13 (44,8%)
Sumber infeksi: (jumlah, %)	
a. Sistem respirasi	25 (78,1%)
b. Sistem urogenital	4 (12,5%)
c. Sistem saraf pusat	2 (6,25%)
d. Sistem gastrointestinal	1 (3,1%)
Hasil kultur: (jumlah, %)	
a. Tumbuh	20 (72,4%)
b. Tidak tumbuh	9 (27,6%)
Kondisi lain	
a. Hipertensi	29,7%
b. Diabetes Mellitus	21,6%
c. Stroke	13,5%
d. Asma	8,1%
e. Penyakit jantung kongestif	8,1%
f. PPOK	5,4%
g. TB paru	5,4%
h. Kejang	5,4%

Keterangan	Jumlah
i. Penyakit jantung iskemik	2,7%
j. Penyakit keganasan	2,7%
Derajat keparahan sepsis	
a. Dengan syok septik	18 (65,5%)
b. Tanpa syok septik	11 (34,5%)

Tabel 2. Nilai koefisien korelasi (r) antara nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan kadar prokalsitonin

Neutrophyl-Lymphocyte Ratio	Prokalsitonin		
	Hari ke-0	Hari ke-1	Hari ke-3
Hari ke-0	r = 0,220 p = 0,126		
Hari ke-1		r = 0,389 p = 0,025	
Hari ke-3			r = 0,065 p = 0,379

Dari tabel 2, antara nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan kadar prokalsitonin didapatkan hubungan positif pada hari 0, hari 1 dan hari 3 dengan

keeratan hubungan r = 0,220 (sangat lemah), 0,389 (cukup) dan 0,065 (sangat lemah). Hasil signifikan (p<0.05) didapatkan pada pengamatan hari 1.

Tabel 3. Nilai koefisien korelasi (r) antara perubahan nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan perubahan prokalsitonin

Perubahan nilai Neutrophyl-Lymphocyte Ratio	Perubahan prokalsitonin		
	ΔP ₁	ΔP ₃	ΔP ₀₃
ΔN ₁	r = 0,106 p = 0,291		
ΔN ₃		r = 0,500 p = 0,003	
ΔN ₀₃			r = 0,365 p = 0,037

ΔP₁ : kadar Prokalsitonin hari 1 dikurangi kadar prokalsitonin hari 0

ΔP₃ : kadar Prokalsitonin hari 3 dikurangi kadar prokalsitonin hari 1

ΔP₀₃ : kadar Prokalsitonin hari 3 dikurangi kadar prokalsitonin hari 0

ΔN₁ : nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 1 dikurangi nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 0

ΔN₃ : nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 3 dikurangi nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 1

ΔN₀₃ : nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 3 dikurangi nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 0

Seperti ditampilkan pada tabel 3, antara perubahan nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan perubahan kadar prokalsitonin didapatkan hubungan positif pada pengamatan hari 0-1, hari 1-3 dan hari 0-3 dengan keeratan hubungan r = 0,106 (sangat lemah), 0,500 (cukup) dan 0,365 (cukup). Hasil signifikan p<0.05 didapatkan pada perubahan antara hari 1 dengan hari 3 dan antara hari 0 dengan hari 3.

Tabel 4. Nilai koefisien korelasi (r) antara skor SOFA dengan kadar prokalsitonin

Neutrophyl-Lymphocyte Ratio	skor SOFA		
	Hari ke-0	Hari ke-1	Hari ke-3
Hari ke-0	r = 0,212 p = 0,134		
Hari ke-1		r = 0,005 p = 0,490	
Hari ke-3			r = 0,121 p = 0,282

Dari tabel 4 didapatkan data antara nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan skor SOFA didapatkan hubungan positif pada hari 0, hari 1 dan hari 3 dengan keeratan hubungan r = 0,212 (sangat

lemah), 0,005 (sangat lemah) dan 0,121 (sangat lemah). Pada ketiga periode pengamatan didapatkan hubungan positif dengan keeratan hubungan sangat lemah dan secara statistik tidak signifikan.

Tabel 5. Nilai koefisien korelasi (r) antara perubahan nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dan perubahan skor SOFA

Perubahan nilai Neutrophyl-Lymphocyte Ratio	Perubahan skor SOFA		
	ΔS_1	ΔS_3	ΔS_0_3
ΔN_1	r = 0,453 p = 0,014		
ΔN_3		r = 0,385 p = 0,039	
ΔN_0_3			r = 0,267 p = 0,099

ΔN_1 : nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 1 dikurangi nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 0

ΔN_3 : nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 3 dikurangi nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 1

ΔN_0_3 : nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 3 dikurangi nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 0

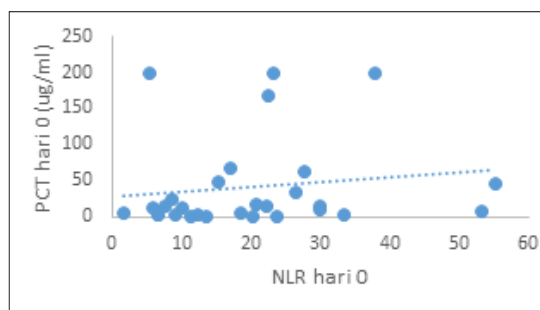
ΔS_1 : skor SOFA hari 1 dikurangi skor SOFA hari 0

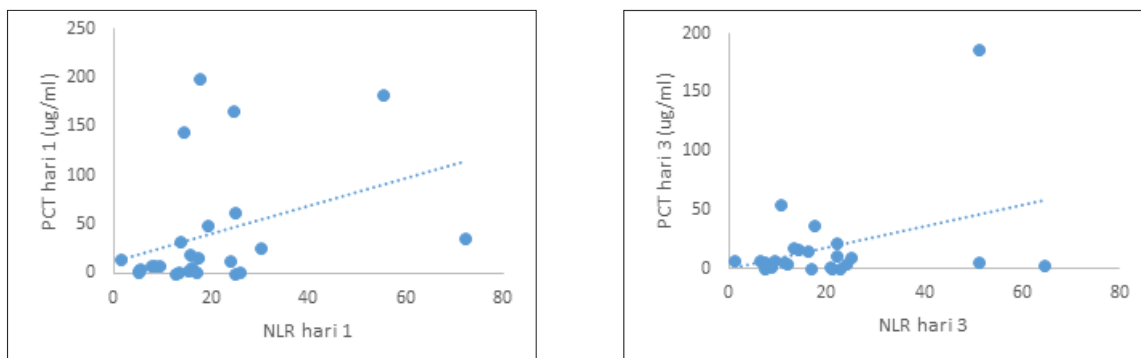
ΔS_3 : skor SOFA hari 3 dikurangi skor SOFA hari 1

ΔS_0_3 : skor SOFA hari 3 dikurangi skor SOFA hari 0

Sedangkan dari tabel 5 didapatkan data antara perubahan nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan perubahan skor SOFA didapatkan

hubungan positif pada pengamatan hari 0-1, hari 1-3 dan hari 0-3 dengan keeratan hubungan r = 0,453 (cukup), r = 0,385 (cukup), r = 0,267 (cukup). Pada ketiga periode pengamatan didapatkan hubungan positif dengan keeratan hubungan cukup dan hasil signifikan p<0.05 didapatkan pada perubahan hari 0-1 dan hari 1-3.





Gambar 1. Hubungan Kadar Prokalsitonin dan NLR hari 0, hari 1 dan hari 3 (korelasi Spearman)

Tabel 6. Perbedaan PCT, NLR, dan SOFA antara sampel meninggal dan hidup

	Luaran				p
	Meninggal		Hidup		
Pct 0	47.57	± 70.99	36.19	± 60.14	0,792 ¹
Pct 1	48.06	± 70.05	30.97	± 53.58	0,537 ¹
Pct 3	22.52	± 54.56	12.57	± 15.59	0,661 ¹
NLR 0	18.17	± 15.10	20.95	± 12.06	0,303 ¹
NLR 1	25.71	± 20.44	16.73	± 9.80	0,154 ¹
NLR 3	22.75	± 18.83	16.48	± 11.75	0,338 ¹
SOFA 0	8.69	± 3.99	9.37	± 4.38	0,668 ²
SOFA 1	9.69	± 4.19	8.19	± 4.32	0,353 ²
SOFA 3	10.00	± 4.05	7.07	± 4.38	0,100 ²
ΔP ₁	-3.21	± 9.48	-9.09	± 13.63	0,346 ¹
ΔP ₃	-25.30	± 55.92	-16.10	± 37.67	0,826 ¹
ΔN ₁	7.54	± 8.93	-4.22	± 8.88	0,002¹
ΔN ₃	-6.46	± 15.86	-2.31	± 10.51	0,826 ¹
ΔS ₁	1.00	± 2.45	-1.19	± 2.07	0,015²
ΔS ₃	-.23	± 5.69	-3.19	± 2.81	0,079 ⁱ

1)Mann Whitney, 2) Independent T test

ΔP₁ : nilai Prokalsitonin hari 1 dikurangi kadar prokalsitonin hari 0

ΔP₃ : nilai Prokalsitonin hari 3 dikurangi kadar prokalsitonin hari 1

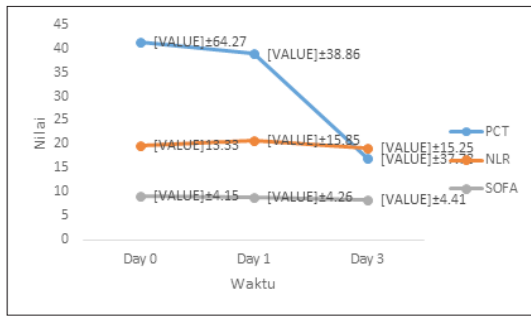
ΔN₁ : nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 1 dikurangi nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 0

ΔN₃ : nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 3 dikurangi nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* hari 1

ΔS₁ : skor SOFA hari 1 dikurangi skor SOFA hari 0

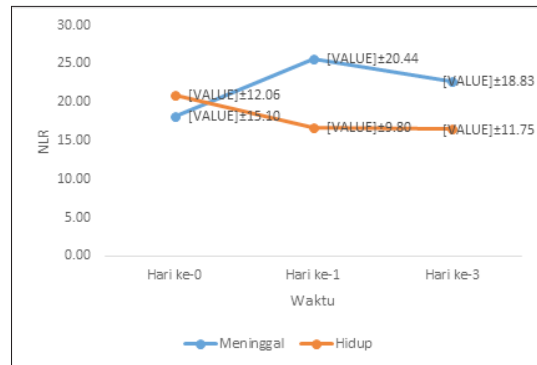
ΔS₃ : skor SOFA hari 3 dikurangi skor SOFA hari 1

Tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kadar prokalsitonin, *Neutrophyl-lymphocyte ratio* dan skor SOFA pada tiga periode pengamatan antara sampel dengan luaran hidup dan meninggal. Kelompok pasien dengan luaran meninggal mengalami peningkatan NLR di hari 1 sebesar 7,54 sementara pada kelompok pasien dengan luaran hidup mengalami penurunan NLR di hari 1 sebesar 4,22 dengan perbedaan yang bermakna p = 0,002 (p<0.05). Pada kelompok pasien dengan luaran meninggal mrngalami peningkatan skor SOFA di hari 1 sebesar 1 sedangkan pada kelompok pasien dengan luaran hidup mengalami penurunan skor SOFA sebesar 1,19 dengan perbedaan yang bermakna p = 0.015 (p<0.05).



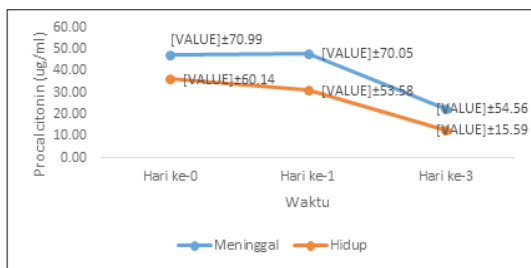
Gambar 2. Rerata kadar Prokalsitonin dan skor SOFA semua sampel pada setiap periode pengamatan

Rerata nilai prokalsitonin mengalami penurunan pada tiga kali pengamatan, yaitu pada hari 0 (41,29), hari 1 (38.86), hari 3 (16,95) dengan total penurunan sebesar 58.9%. Sementara *Neutrophyl-lymphocyte ratio* mengalami peningkatan 5,2% antara hari 0 (19,71%) dan hari 1 (20,75%), kemudian mengalami penurunan 7,2% pada hari 3 (19,24%). Rerata skor SOFA mengalami penurunan pada tiga kali pengamatan yaitu hari 0 (9,07), hari 1 (8,86%) dan hari 3 (8,36%) dengan total penurunan sebanyak 7,8% (Gambar 8).



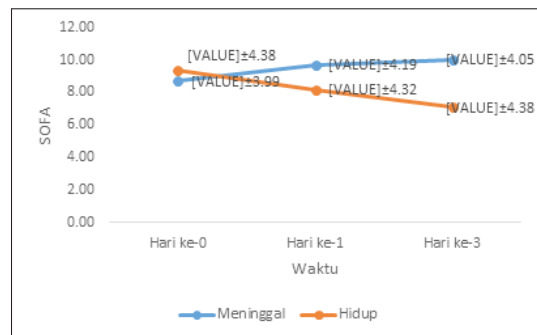
Gambar 4. Nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* pada Pasien dengan Luaran Hidup dan Meninggal

Rerata nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* pada kelompok pasien meninggal mengalami peningkatan antara hari 0 (18,17) dan hari 1 (25,71) dengan peningkatan sebesar 41,4%, kemudian mengalami penurunan pada hari 3 (22,75) dengan penurunan sebesar 11,5%. Sementara pada kelompok pasien hidup, rerata nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* mengalami penurunan pada 3 hari pengamatan yaitu hari 0 (20,95%), hari 1 (16,73%) dan hari 3 (16,48%) dengan total penurunan sebesar 21,33%.



Gambar 3. Kadar Prokalsitonin pada Pasien dengan Luaran Hidup dan Meninggal

Rerata kadar prokalsitonin hari 0 pada pasien yang meninggal (47,57) lebih tinggi dibandingkan pada pasien yang hidup (36,19). Pada kedua kelompok, pasien hidup dan pasien meninggal, didapatkan trend penurunan kadar prokalsitonin dengan penurunan sebesar 52,65% pada kelompok meninggal dan penurunan sebesar 65,26% pada kelompok pasien hidup.



Gambar 5. Nilai skor SOFA pada Pasien dengan Luaran Hidup dan Meninggal

Rerata skor SOFA pada kelompok pasien meninggal mengalami peningkatan antara hari 0 (8,69), hari 1 (9,69) dan hari 3 (10,0) dengan total peningkatan sebesar 15,07%. Sementara pada kelompok pasien hidup, rerata skor SOFA mengalami penurunan antara hari 0 (9,38), hari 1 (8,19) dan hari 3 (7,07) dengan total penurunan sebesar 24,62%.

Tabel 7. Perbandingan nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* pada pasien dengan luaran hidup dan meninggal

Hari pengamatan	Neutrophyl-Lymphocyte Ratio		p
	Hidup	Meninggal	
Hari ke-0 (n=29)	20,95 ± 12,06	18,17 ± 15,10	0,303
Hari ke-1 (n=29)	16,73 ± 9,80	25,71 ± 20,44	0,154
Hari ke-3 (n=25)	16,48 ± 11,75	22,75 ± 18,83	0,338

Perbandingan nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* pada pasien dengan luaran hidup dan meninggal seperti disebutkan pada tabel 9. Nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* pada hari 0 didapatkan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan luaran

hidup, sementara pada hari 1 dan hari 3 didapatkan nilai yang lebih tinggi pada kelompok pasien dengan luaran meninggal, dengan tidak ada perbedaan yang bermakna.

Tabel 8. Perbandingan nilai prokalsitonin pada pasien dengan luaran hidup dan meninggal

Hari pengamatan	Prokalsitonin		p
	Hidup	Meninggal	
Hari ke-0 (n=29)	36,19 ± 60,14	47,57 ± 70,99	0,792
Hari ke-1 (n=29)	30,97 ± 53,58	48,06 ± 70,05	0,537
Hari ke-3 (n=25)	12,57 ± 15,59	22,52 ± 54,56	0,661

Perbandingan kadar prokalsitonin pada pasien dengan luaran hidup dan meninggal seperti disebutkan pada tabel 12. Kadar prokalsitonin pada

hari 0, hari 1 dan hari 3 didapatkan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan luaran meninggal, dengan tidak ada perbedaan yang bermakna.

Tabel 9. Perbandingan nilai rerata skor SOFA pada pasien dengan luaran hidup dan meninggal

Hari pengamatan	skor SOFA		p
	Hidup	Meninggal	
Hari ke-0 (n=29)	9,37 ± 4,38	8,69 ± 3,99	0,668
Hari ke-1 (n=29)	8,19 ± 4,32	9,69 ± 4,19	0,353
Hari ke-3 (n=25)	7,07 ± 4,38	10,00 ± 4,05	0,100

Perbandingan skor SOFA pada pasien dengan luaran hidup dan meninggal seperti disebutkan pada tabel 15. Skor SOFA pada hari 0 didapatkan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan luaran hidup, sementara pada hari 1 dan hari 3 didapatkan nilai yang lebih tinggi pada kelompok pasien dengan luaran meninggal, dengan tidak ada perbedaan yang bermakna.

Dari hasil pemeriksaan kultur yang dilakukan pada sampel penelitian ini, didapatkan organisme tumbuh dari 20 sampel (72,4%), sedangkan pada 9 sampel pemeriksaan kultur, organisme tidak tumbuh. Dari hasil pemeriksaan kultur, *Acinetobacter baumannii* menjadi organisme yang paling banyak didapatkan (41.6%), diikuti *Klebsiella pneumonia* (12.5%) seperti disebutkan pada tabel 10.

Tabel 10. Hasil Pemeriksaan Kultur

No	Organisme	Jumlah	Prosentase
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	41,6
2	<i>Corynebacterium propinquum</i>	1	4,1
3	<i>Enterobacter cloaca</i>	1	4,1
4	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	4,1
5	<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	4,1
6	<i>Escherecia coli</i>	1	4,1
7	<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	12,5
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4,1
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	4,1
10	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	12,5

DISKUSI

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan pada 29 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 4 pasien meninggal di pengamatan hari 3. Sebanyak 8 pasien meninggal selama perawatan di ICU, sehingga pada penelitian ini didapatkan angka kematian sebesar 37,9%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sakr *et al* tahun 2018 didapatkan angka kematian pada pasien sepsis sebesar 35,3% (Sakr *et al*, 2018). Penelitian lain berupa prospektif Kohort observasional *multicenter* oleh Abe *et al* tahun 2019 didapatkan angka kematian bervariasi antara 11,9-47,6%.⁹

Pasien sepsis yang diamati pada penelitian ini sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (55,2%) dengan rerata umur 53 tahun. Penelitian lain mengenai sepsis oleh Rhee *et al* juga menggambarkan sebaran karakteristik sampel dengan mayoritas sampel berjenis kelamin laki-laki (51,7%) dengan rerata umur 70,8 tahun (Rhee *et al*, 2019). Penelitian oleh Heldens *et al* menunjukkan karakteristik pasien sepsis lebih banyak pada pasien laki-laki (56%) dengan umur rerata 44,5-79,7 tahun.¹⁰

Pada penelitian ini angka kematian cukup tinggi yaitu sebesar 37,9%, kemungkinan karena pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito secara umum kondisinya sudah berat, bahkan mayoritas (65,5%) sudah mengalami syok septik. Selain itu jika dilihat dari skor SOFA, sampel pada penelitian ini memiliki rerata skor SOFA 8,36-9 pada tiga hari pengamatan yang menggambarkan disfungsi organ yang cukup berat.

Pada penelitian ini, sumber infeksi terbanyak didapatkan dari infeksi sistem pernapasan (78,1%), diikuti sistem urogenital (12,5%), sistem saraf pusat (6,25%) dan sistem gastrointestinal (3,1%). Hasil ini serupa dengan penelitian oleh Abe *et al* tahun 2019 yang menggambarkan bahwa infeksi terbanyak didapatkan dari sistem pernapasan (31%) diikuti sistem gastrointestinal (26,3%), sistem urogenital (18,4%). Penelitian lain oleh Sakr *et al* yang menggambarkan audit data dari *The Intensive Care over Nations* (ICON) menunjukkan pada pasien sepsis, infeksi terbanyak berasal dari sistem pernapasan (70,1%), diikuti sistem aliran darah (30,1%), sistem urogenital (22,5%) dan sistem gastrointestinal (21,1%). Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian *The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II) study yang menunjukkan infeksi tertinggi berasal dari sistem pernapasan (63,5%) diikuti oleh infeksi dari sistem gastrointestinal (19,6%) dan sistem aliran darah (15,1%).^{9,11,12} Pada penelitian ini prevalensi infeksi dari saluran cerna relatif kecil karena kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien-pasien sepsis yang dilakukan pembedahan, sementara sebagian pasien-pasien dengan infeksi sistem gastrointestinal memerlukan tindakan bedah sebagai tindakan definitif untuk eradikasi infeksi.

Pada penelitian ini, dilakukan pemeriksaan kultur untuk pelacakan sumber infeksi yang dicurigai menjadi penyebab sepsis dan sebagai panduan untuk terapi antibiotik. Pada 72,4% sampel didapatkan pertumbuhan organisme patogen pada

pemeriksaan kultur dengan organisme terbanyak yaitu *Acinetobacter baumannii* (41,6%) diikuti *Klebsiella pneumoniae* (12,5%) dan *Staphylococcus haemolyticus* (12,5%). Sementara penelitian Sakr *et al* dari *The Intensive Care over Nations* (ICON) menunjukkan organisme yang paling banyak didapatkan dari hasil kultur adalah *Staphylococcus koagulase-negatif* (24,2%), *Escherichia coli* (22,7%), *Klebsiella* (17,2%), *Pseudomonas* (16,3%), Methicillin-sensitif *Staphylococcus aureus* (12,4%) dan *Acinetobacter* (11,7%). Sementara dari EPIC II study (2009), organisme yang paling banyak ditemukan adalah *Staphylococcus aureus* (20,4%) diikuti *Pseudomonas sp* (19,8%) dan *Escherichia coli* (16%).^{11,12} Pada 37,6% sampel tidak didapatkan pertumbuhan organisme pathogen. Hal ini kemungkinan disebabkan sebagian sampel telah mendapatkan terapi antibiotik sebelum dirawat di ruang intensif. Kemungkinan sampel terinfeksi jamur atau virus juga belum bisa disingkirkan pada kelompok sampel dengan hasil kultur yang negatif dan menjadi keterbatasan penelitian ini. Pada infeksi jamur, dapat juga timbul respon peningkatan kadar leukosit, namun lebih lanjut mengenai perubahan pada hitung jenis leukosit masih belum dapat disimpulkan.¹³

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan positif antara *Neutrophyl-lymphocyte ratio* dengan kadar prokalsitonin plasma sebagai parameter tingkat keparahan disfungsi organ pada pasien sepsis. Dari hasil analisis data didapatkan hubungan positif antara *Neutrophyl-lymphocyte ratio* dengan kadar prokalsitonin plasma pada hari 0, hari 1 dan hari 3 dengan keeratan hubungan $r = 0,220$, $r = 0,389$ dan $r = 0,065$. Pada ketiga periode pengamatan didapatkan hubungan positif dengan keeratan hubungan sangat lemah-cukup. Hubungan positif yang signifikan ($p < 0,05$) hanya didapatkan pada pengamatan hari 1.

Sedangkan pada analisis antara perubahan nilai *Neutrophyl-lymphocyte ratio* dengan perubahan kadar prokalsitonin, didapatkan hubungan positif pada perubahan hari 0-1, hari 1-3 dan hari 0-3 dengan keeratan hubungan $r = 0,159$ (hari 0-1), $0,450$ (hari 1-3) dan $0,235$ (hari 0-3). Pada ketiga periode pengamatan didapatkan hubungan positif dengan keeratan hubungan cukup dengan hubungan

positif yang signifikan ($p < 0,05$) didapatkan pada pengamatan hari 1-3 dan 0-3. Hubungan positif yang signifikan hanya pada hari 1-3 dan 0-3 ini kemungkinan disebabkan antara hari 0-1 belum didapatkan perubahan klinis yang bermakna sehingga secara statistik belum didapatkan perubahan yang signifikan.

Rerata kadar prokalsitonin hari 0 pada sampel yang meninggal lebih tinggi dibandingkan pada kelompok sampel yang hidup, sementara pada kedua kelompok didapatkan trend penurunan kadar prokalsitonin dengan penurunan lebih besar didapatkan pada kelompok pasien dengan luaran hidup. Penelitian oleh Schuetz *et al* tahun 2017 menunjukkan bahwa kegagalan penurunan kadar prokalsitonin sebanyak 80% dari kadar *baseline* berhubungan dengan peningkatan mortalitas. Pada penelitian ini, pada kelompok sampel dengan luaran hidup mengalami penurunan lebih tinggi yaitu sebanyak 63,8%.¹⁴

Rerata nilai *Neutrophyl-lymphocyte ratio* pada kelompok pasien dengan luaran hidup mengalami penurunan pada 3 hari pengamatan dengan total penurunan sebesar 21,33%. Sedangkan pada kelompok sampel dengan luaran meninggal, rerata nilai *Neutrophyl-lymphocyte ratio* mengalami peningkatan pada hari 0 ke hari 1 sebesar 41,4% kemudian mengalami penurunan pada hari 3 sebesar 11,5%. Dari penelitian oleh Ahmed dan Mohammed tahun 2018, nilai *Neutrophyl-lymphocyte ratio* yang menetap tinggi menggambarkan pasien yang mengalami inflamasi berat karena infeksi. Nilai *Neutrophyl-lymphocyte ratio* yang tinggi dapat juga disebabkan adanya limfositopenia, yang merupakan indikator adanya immunosupresi karena sepsis dan merupakan prediktor mortalitas pada pasien sepsis. Pada penelitian ini, didapatkan trend *Neutrophyl-lymphocyte ratio* yang menurun pada kelompok pasien dengan luaran hidup. Sementara pada kelompok pasien dengan luaran meninggal, didapatkan trend nilai *Neutrophyl-lymphocyte ratio* yang meningkat di hari 1 pengamatan, kemudian turun di hari 3 pengamatan.¹⁵ Hal-hal lain di luar derajat keparahan sepsis yang bisa mempengaruhi nilai *Neutrophyl-lymphocyte ratio* telah diantisipasi dengan menetapkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Penelitian oleh Arief *et al* menunjukkan bahwa pada pasien dalam kondisi fisiologis, rerata *Neutrophyl-lymphocyte ratio* < 5. Sementara pada kondisi pasien dengan infeksi bakterial berat sampai dengan sepsis, kadarnya akan meningkat. Hal ini sesuai dengan penelitian ini dimana pada kedua sampel dengan luaran hidup dan meninggal, rerata nilai *Neutrophyl-lymphocyte ratio* masing-masing sebesar 16-21 dan 18-26.⁶

Rerata skor SOFA pada kelompok pasien dengan luaran hidup mengalami penurunan pada 3 hari pengamatan dengan total penurunan sebesar 24,62%. Skor SOFA yang mengalami penurunan ini menggambarkan perbaikan disfungsi organ pada kelompok sampel dengan luaran hidup. Sementara pada kelompok pasien dengan luaran meninggal, rerata skor SOFA mengalami peningkatan pada 3 hari pengamatan dengan total peningkatan sebesar 15,07%. Penelitian oleh Lie *et al* tahun 2019 menunjukkan peningkatan angka kematian dalam 28 hari sebesar 32% pada kelompok sampel dengan skor SOFA diatas 6 dibandingkan kelompok sampel dengan skor SOFA 2. Peningkatan skor SOFA juga menggambarkan peningkatan keparahan sepsis, ditunjukkan dengan peningkatan skor SOFA pada pasien dengan syok septik.^{16,17}

Tidak didapatkan perbedaan antara kadar prokalsitonin, *Neutrophyl-lymphocyte ratio* dan skor SOFA pada tiga periode pengamatan antara sampel dengan luaran hidup dan meninggal. Kelompok pasien dengan luaran meninggal mengalami peningkatan NLR di hari 1 sebesar 7,54 sementara pada kelompok pasien dengan luaran hidup mengalami penurunan NLR di hari 1 sebesar 4,22 dengan perbedaan yang bermakna $p = 0,002$ ($p < 0.05$). Pada kelompok pasien dengan luaran meninggal mengalami peningkatan skor SOFA di hari 1 sebesar 1 sedangkan pada kelompok pasien dengan luaran hidup mengalami penurunan skor SOFA sebesar 1,19 dengan perbedaan yang bermakna $p = 0.015$ ($p < 0.05$).

Kelebihan penelitian ini adalah pada penelitian ini studi dilakukan secara prospektif, dilakukan pemeriksaan pada periode tertentu yang ditetapkan sehingga data yang didapatkan lebih lengkap dan dapat menggambarkan kondisi sampel.

Keterbatasan penelitian ini adalah adanya deviasi sampel yang besar yang disebabkan variabilitas kondisi pasien sepsis. Pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito berasal dari pasien sepsis yang mengalami perburukan di bangsal perawatan, dari ruang resusitasi di IGD atau rujukan fasilitas kesehatan sebelumnya, dan umumnya kondisinya sudah lanjut, sebagian dari sampel sudah pada kondisi syok septik. Sehingga sulit untuk mendapatkan sampel pada kondisi awal sepsis.

Variabilitas pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito juga disebabkan perbedaan pada kondisi pasien, diantaranya perbedaan sumber infeksi, derajat keparahan infeksi dan kondisi komorbid pasien.

Pada sebagian sampel tidak didapatkan pertumbuhan organisme patogen. Kemungkinan sampel terinfeksi jamur atau virus juga belum bisa disingkirkan pada kelompok sampel dengan hasil kultur yang negatif dan menjadi keterbatasan penelitian ini.

KESIMPULAN DAN SARAN

Tidak didapatkan hubungan yang kuat antara *Neutrophyl-lymphocyte ratio* dengan kadar prokalsitonin plasma pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr Sardjito. Pada penelitian berikutnya dapat dilakukan pengamatan pada pasien dalam periode awal sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rello Jordi, Valenzuela-Sanchez, F., Ruiz-Rodriguez, M. & Moyano, S., 2017. Sepsis: A Review Of Advances in Management. *Adv Ther*, Volume 34, pp. 2393-2411.
2. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W. & Shankar-Hari, M., 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, Volume 315, pp. 801-10.
3. Pierrakos, C. & Vincent, J.-L., 2010. Sepsis biomarkers: a review. *Pierrakos and Vincent Critical Care*, Volume 14, pp. 1-15.
4. Savran, Y. et al., 2018. Can Neutrophyl-Lymphocyte Ratio Predict Disease Severity and Mortality in Sepsis and Septic Shock Patients?. *Acta Medica*

- Mediterranea*, Volume 34, pp. 877-81. Savran, Y. et al., 2018. Can Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predict Disease Severity and Mortality in Sepsis and Septic Shock Patients?. *Acta Medica Mediterranea*, Volume 34, pp. 877-81.
5. Shiferaw, B., Bekele, E., Kumar, K., Boutin, A., Frieri, M., 2016. The Role of Procalcitonin as a Biomarker in Sepsis. *J Infect Dis Epidemiol*, 2(1), pp. 1-4.
 6. Arif, S. K., Rukka, A. B. S. & Sitti Wahyuni, 2017. Comparison of Neutrophils-lyphocytes Ratio and Procalcitonin Parameters in Sepsis Patient Treated in Intensive Care Unit Dr. Wahidin Hospital, Makassar, Indonesia. *J. Med. Sci*, Volume 17, pp. 17-21.
 7. Dahlan, M. S., 2018. *Langkah-langkah Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan*. 2 ed. Jakarta: CV Sagung Seto.
 8. Sarwono, J., 2006. *Metode Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
 9. Abe, T., Ogura, H., Kushimoto, S., Shiraishi, A., Sugiyama, T., Deshpande, G.A., Uchida, M., Nagat, I., 2019. Variations in infections sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *Journal of Intensive Care*, 7(28), pp. 1-9.
 10. Heldens, M., Schout, M., Hammond, N.E., Bass, F., Delaney, A., Finfer, S., 2018. Sepsis incidence and mortality are underestimated in Australian intensive care unit administrative data. *MJA*, Volume 6, pp. 255-260.
 11. Sakr, Y., Jaschinski, U., Wittebole, X., Szakmany, T., Lipman, J., Namendy-Silva, S., Martia-Loeches, I., 2018. Sepsis in Intensive care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infectious Disease*, pp. 1-9.
 12. Vincent, J.-L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martrin, C.D., Moreno, R., Lipman, J., 2009. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*, 302(21), pp. 2323-2329.
 13. Kim, H. R., G, B. R. & Lee, M. K., 2008. Effect of bacteria and yeast on WBC counting in three automated hematology counters. *Ann Hematol*, Volume 87, pp. 557-562.
 14. Schuetz, P., Birkhahn, R., Sherwin, R., Jones, A.E., Singer, A., Kline, J.A., Runyon, M.S. 2017. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results from the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study. *Critical Care Medicine Journal*, 45(5), pp. 781-789.
 15. Ahmed, M. A. S. & Mohammed, S. A., 2018. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care*, Volume 5, pp. 279-286.
 16. Annam, V., Maleedhu, P., Bhaskar, M. V. & Venugopal, L., 2016. Evaluation of Serum Procalcitonin Levels and Sequential Organ Failure Assessment Score in Assessing the Severity and Outcome of Sepsis. *International Journal of Scientific Study*, 3(10), pp. 48-51.
 17. Lie, K. C., Lau, C.Y., Chau, N.V., West, T.E., Limmathurotsakul, D., 2018. Utility of SOFA score, management, and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study. *Journal of Intensive Care*, 6(9), pp. 1-8.
-