

PENELITIAN

KORELASI KADAR PROKALSITONIN DENGAN ANGKA
LEUKOSIT PADA PASIEN SEPSIS BAKTERIAL DI RUANG
RAWAT INTENSIF RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Vengky Utami¹, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti^{1*}, Akhmad Yun Jufan¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Calcarina Fitriani Wisudarti, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (wisudarti@yahoo.com)

Article Citation : Vengky Utami, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti, Akhmad Yun Jufan. Korelasi Kadar Prokalsitonin Dengan Angka Leukosit Pada Pasien Sepsis Bakterial Di Ruang Rawat Intensif Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta. Jurnal Komplikasi Anestesi 8(2)-2021.

ABSTRAK

Latar Belakang: *Surviving Sepsis Campaign* merekomendasikan penggunaan prokalsitonin sebagai salah satu acuan untuk membantu menegakkan diagnosis infeksi sistemik akut, melihat resolusi infeksi, eskalasi dan penghentian terapi antibiotik pada pasien sepsis. Sayangnya pemeriksaan prokalsitonin sangat mahal dan belum tersedia di seluruh rumah sakit. Diperlukan alternatif penanda biologis selain prokalsitonin. Angka hitung jenis leukosit diketahui mempunyai korelasi dengan kadar prokalsitonin.

Metode: Penelitian retrospektif korelasional potong lintang yang mengikutsertakan semua pasien dengan diagnosis sepsis bakterial yang dirawat di ruang ICU RSUP Dr. Sardjito pada 1 Januari - 31 Desember tahun 2019. Data 436 pemeriksaan laboratorium diperoleh dari 104 rekam medis pasien, lalu diolah dengan SPSS versi 26 untuk mencari korelasi antara prokalsitonin dengan masing-masing komponen angka hitung jenis leukosit, dilanjutkan analisis regresi antara prokalsitonin dengan seluruh angka hitung jenis leukosit secara bersama.

Hasil: Penulis menemukan korelasi positif yang sangat kuat ($R^2 = 0,823, p < 0,05$) dari analisis multivariat antara kadar prokalsitonin dengan angka hitung jenis leukosit. Dari analisis bivariat, terdapat korelasi positif yang cukup antara prokalsitonin dengan leukosit ($r = 0,279, p < 0,05$) dan monosit absolut ($r = 0,254, p > 0,05$). Didapatkan pula korelasi positif yang sangat lemah antara prokalsitonin dengan neutrofil absolut ($r = 0,239, p < 0,05$), neutrofil persentase ($r = 0,078, p < 0,05$), eosinofil absolut ($r = 0,148, p < 0,05$), eosinofil persentase ($r = 0,104, p < 0,05$), basofil absolut ($r = 0,029, p > 0,05$), basofil persentase ($r = 0,011, p > 0,05$), limfosit absolut ($r = 0,121, p > 0,05$), limfosit persentase ($r = 0,074, p > 0,05$), monosit persentase ($r = 0,208, p > 0,05$), granulosit immatur absolut ($r = 0,064, p < 0,05$), dan granulosit immatur persentase ($r = 0,029, p > 0,05$).

Kesimpulan: Terdapat korelasi positif kuat antara kadar prokalsitonin dengan angka leukosit pada pasien sepsis bakterial yang dirawat di ruang rawat intensif RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Kata kunci: hitung jenis leukosit; infeksi bakterial; prokalsitonin; sepsis

ABSTRACT

Background: *The Surviving Sepsis Campaign recommends using procalcitonin to help diagnose acute systemic infections, infection resolution, escalation, and discontinue antibiotic therapy on sepsis patients. Unfortunately, procalcitonin testing is very expensive and not yet available in all hospitals. Alternative biological markers are needed besides procalcitonin. The component of differentiated leukocyte count is known to be correlated with procalcitonin.*

Methods: *This is a cross-sectional retrospective study and includes all bacterial sepsis patients that have been treated in the Dr. Sardjito General Hospital ICU between 1 January - 31 December 2019. Data of 436 laboratory examinations have been collected from 104 patients' medical records, then processed with SPSS version 26 to look for correlations between procalcitonin with each component of leukocyte count value, followed by regression analysis between procalcitonin and leukocyte count values.*

Results: *We found very strong positive correlation ($R^2 = 0.823$, $p < 0.05$) in multivariate analysis between procalcitonin levels and differential leukocyte count. There was moderate positive correlation in bivariate correlation between procalcitonin and leucocytes ($r = 0.279$, $p < 0.05$) and absolute monocytes ($r = 0.254$, $p > 0.05$). There was also very weak positive correlation between procalcitonin and absolute neutrophils ($r = 0.239$, $p < 0.05$), percentage neutrophils ($r = 0.078$, $p < 0.05$), absolute eosinophils ($r = 0.148$, $p < 0.05$), percentage eosinophils ($r = 0.104$, $p < 0.05$), absolute basophils ($r = 0.029$, $p > 0.05$), percentage basophils ($r = 0.011$, $p > 0.05$), absolute lymphocytes ($r = 0.121$, $p > 0.05$), lymphocyte percentage ($r = 0.074$, $p > 0.05$), monocyte percentage ($r = 0.208$, $p > 0.05$), absolute immature granulocytes ($r = 0.064$, $p < 0.05$), and percentage immature granulocytes ($r = 0.029$, $p > 0.05$).*

Conclusion: *There was a strong positive correlation between procalcitonin levels and leukocyte count in bacterial sepsis patients treated in Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta intensive care unit*

Keywords: *bacterial infection; leukocyte count; procalcitonin, sepsis*

PENDAHULUAN

Sepsis saat ini didefinisikan sebagai kondisi klinis mengancam jiwa akibat disfungsi organ, disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Sepsis akan menjadi syok sepsis bila disertai disfungsi sirkulasi dan seluler/ metabolik. Sepsis dan syok sepsis masih menjadi masalah besar di dunia kesehatan, yang menimpa jutaan orang di seluruh dunia per tahun, dengan mortalitas lebih dari seperempatnya. Di Amerika Serikat, sepsis menghabiskan 20 miliar dolar atau sekitar 5,2 persen dari total biaya rumah sakit pada tahun 2011^{1,2}.

Prokalsitonin saat ini sering digunakan sebagai salah satu acuan untuk membantu menegakkan diagnosis infeksi sistemik akut, melihat resolusi infeksi, eskalasi infeksi, dan penghentian terapi antimikroba². Meta-analisis menunjukkan prokalsitonin dapat digunakan untuk membantu membedakan kondisi infeksius dan noninfeksius pada saat pasien pertama kali datang ke rumah sakit³⁻⁵. Meta-analisis lain menunjukkan kemampuan prokalsitonin dalam memprediksi adanya bakteremia pada pasien-pasien yang dirawat di ICU (*intensive care unit*)⁶. Prokalsitonin juga telah direkomendasikan oleh ACCM (*American College of Critical Care Medicine*), IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) dan ESICM (*European Society of Intensive Medicine*) sebagai alat diagnostik tambahan untuk membedakan penyebab infeksi pada sepsis. Pemeriksaan prokalsitonin yang dapat secara cepat diketahui hasilnya merupakan salah satu alasan merekomendasikan pemeriksaan ini sebagai bagian dari penegakan infeksi bakterial sistemik^{2,7}.

Ketika terjadi invasi bakteri, respon awal oleh leukosit makrofag dan sel mast yang ada di jaringan akan menghasilkan sekresi sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi ini akan merangsang diapedesis leukosit lain baik di jaringan sekitar maupun plasma, untuk merespon, baik dengan berdiapedesis ke lokasi infeksi, maupun menginduksi kaskade inflamasi lebih lanjut. Kaskade inflamasi akan merangsang pembentukan dan pematangan leukosit dari sumsum tulang, sehingga lebih lanjut akan menyebabkan perubahan jumlah hitung jenis leukosit di dalam darah. Diantara sitokin proinflamasi yang dihasilkan leukosit, ada TNF- α , IL-1 dan IL-6 yang akan merangsang sekresi prokalsitonin oleh sel-sel neuroendokrin⁷⁻⁹.

Eosinopenia dengan angka <50 sel/mm³ diketahui sebagai batas

Eosinopenia dengan angka <50 sel/mm³ diketahui sebagai batas untuk membedakan pasien dengan infeksi dan tidak terinfeksi¹⁰⁻¹². Peningkatan jumlah neutrofil juga diasosiasikan dengan sepsis¹³. Rasio neutrofil dan limfosit >10 diketahui mempunyai korelasi dengan prokalsitonin $>0,5$ ng/mL pada pasien sepsis¹⁴. Granulosit immatur diketahui juga berkorelasi baik dengan prokalsitonin pada pasien sepsis bakterial^{12,15,16}. Basofil dan monosit telah diteliti memiliki peran aktif dalam respon imun terhadap infeksi, namun Penulis belum menemukan penelitiannya yang dikaitkan dengan prokalsitonin. Oleh karena itu, Penulis tertarik untuk meneliti apakah terdapat hubungan antara angka masing-masing maupun kombinasi dari komposisi hitung jenis leukosit terhadap kadar prokalsitonin pada pasien sepsis bakterial.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian korelasional retrospektif potong lintang dengan mengambil data dari rekam medis pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito pada tahun 2019. Sampel yang diambil adalah hasil pemeriksaan laboratorium prokalsitonin dan hitung jenis leukosit semua pasien sepsis bakterial yang yang dibuktikan dengan hasil kultur, serta berumur 18 tahun atau lebih yang diambil dari populasi target yang dirawat di ICU RSUP Dr. Sardjito pada 1 Januari 2019 – 31 Desember 2019. Kriteria eksklusi meliputi pasien sepsis yang pada hasil kultur ditemukan jamur, menderita gagal ginjal kronis, gagal jantung sebelum onset sepsis, pasien pasca trauma, terbukti memiliki keganasan paru, tiroid, hematologi, dalam terapi immunosupressor atau kemoterapi sebelum onset sepsis, pasien dengan pankreatitis, gangguan imunologis, serta pemeriksaan prokalsitonin dan hitung jenis leukosit yang dilakukan dalam jarak waktu lebih dari 1 jam. Data penelitian diambil dari rekam medis pasien. Pengolahan data menggunakan perangkat lunak IBM SPSS versi 26 untuk korelasi bivariat menggunakan regresi logistik sederhana, dan uji korelasi multivariat menggunakan regresi logistik berganda.

HASIL

Didapatkan 346 sampel pemeriksaan prokalsitonin bersama dengan pemeriksaan hitung jenis leukosit yang berasal dari 104 pasien. Data demografi subjek penelitian disajikan dalam Tabel 1 dibawah.

Dari 104 data pasien yang terkumpul, didapatkan 55 pasien (52,9%) laki-laki dan 49 pasien (47,1%) perempuan dengan rata-rata umur pasien $50,92 \pm 16,005$ tahun. Pasien asal medikal berjumlah 76 orang, dan surgikal 28 orang. Luaran pasien yang meninggal sebanyak 59 orang (56,7%) dan hidup 45 orang (43,3%). Lama rawat rata-rata $11,39 \pm 12,332$ hari. Skor SOFA awal masuk rata-rata $9,33 \pm 3,680$. Seorang pasien dapat memiliki sumber infeksi lebih dari satu sumber infeksi dengan 86 pasien (82,7%) sumber infeksi dari sistem respirasi.

Prokalsitonin mempunyai kadar yang sudah terkategori dari laboratorium yang mengeluarkan, yaitu $<0,05$ dan >200 . Dengan demikian, untuk perhitungan statistik, prokalsitonin langsung dikelompokkan menjadi normal ($<0,1$ ng/dL) dan tinggi ($\geq 0,1$ ng/dL). Dengan data tersebut, pengolahan data menggunakan uji non parametrik, sehingga tidak diperlukan menilai normalitas sebaran data. Adapun karakteristik sampel dalam penelitian ini dipaparkan dalam Tabel 2.

Dari analisis statistik dengan menempatkan komponen hitung jenis leukosit dan prokalsitonin pada grafik X dan Y, Penulis melihat adanya pola hubungan berbentuk parabola untuk leukosit,

neutrofil, eosinofil, monosit, basofil, dan limfosit, sehingga Penulis mengelompokkan angka hitung jenis leukosit seperti Tabel 3.

Untuk menilai korelasi bivariat antara prokalsitonin dan masing-masing komponen angka hitung jenis leukosit yang sudah dikategorikan maka digunakan uji regresi logistik sederhana. Dari hasil uji korelasi didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik $p < 0,05$ pada leukosit ($r = 0,279$), neutrofil absolut ($r = 0,239$), neutrofil persentase ($r = 0,078$), eosinofil absolut ($r = 0,148$), eosinofil persentase ($r = 0,104$), dan granulosit immatur absolut ($r = 0,064$).

Penulis menduga mungkin saja ada korelasi antara komponen tersebut secara bersama-sama dengan prokalsitonin, sehingga Penulis juga melakukan regresi multivariat dengan memasukkan semua komponen. Dari analisis multivariat regresi logistik berganda didapatkan nilai $R^2 = 0,823$ dengan memasukkan semua komponen hitung jenis leukosit. Hal ini menunjukkan bahwa kemampuan variabel independen dalam menjelaskan variabel dependen adalah 82,3%, sedangkan 17,7% dipengaruhi faktor lain yang tidak termasuk dalam pengujian ini. Nilai *Omnibus test* $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa penambahan variabel independen dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap variabel dependen. Nilai *Hosmer and Lemeshow test* $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara model dengan nilai observasinya, sehingga model dapat diterima.

Tabel 1. Karakteristik demografi subjek penelitian

Keterangan: SD = standar deviasi, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*

Tabel 2. Karakteristik data hasil laboratorium

Parameter	Total
Prokalsitonin: jumlah (%)	
Normal	19 (5,5)
Tinggi	327 (94,5)
Leukosit: mean \pm SD (sel/mm ³)	15620 \pm 8240
Neutrofil: mean \pm SD	
Absolut (sel/mm ³)	13490 \pm 7600
Persentase (%)	85,50 \pm 7,57
Eosinofil: mean \pm SD	
Absolut (sel/mm ³)	150 \pm 240
Persentase (%)	0,97 \pm 1,54
Basofil: mean \pm SD	
Absolut (sel/mm ³)	240 \pm 40
Persentase (%)	0,14 \pm 0,13
Limfosit: mean \pm SD	

Absolut (sel/mm ³)	1120 ± 770
Persentase (%)	7,95 ± 5,05
Monosit: mean ± SD	
Absolut (sel/mm ³)	830 ± 610
Persentase (%)	5,45 ± 3,10
Granulosit immatur: mean ± SD	
Absolut (sel/mm ³)	540 ± 220
Persentase (%)	3,03 ± 11,16

Keterangan: SD = standar deviasi

DISKUSI

Penulis tidak menemukan korelasi yang kuat antara komponen hitung jenis leukosit secara bivariat terhadap kadar prokalsitonin, seperti terlihat dalam Tabel 4. Penulis menemukan korelasi lemah yang positif ($r = 0,279$, $p < 0,05$) antara leukosit dengan kadar prokalsitonin. Hal ini berbeda dengan Krisman yang menemukan bahwa leukosit berkorelasi kuat dengan prokalsitonin dengan $r = 0,689$ ($p < 0,05$). Namun krisman hanya menggunakan 21 sampel pasien sepsis¹⁷. Hal ini juga berbeda dengan Murzalina yang mendapatkan korelasi kuat positif $r = 0,588$ antara prokalsitonin dengan leukosit pada pasien sepsis yang dirawat di ICU, namun jumlah sampel yang digunakan hanya 14 sampel¹⁸.

Korelasi sangat lemah yang positif ($r = 0,239$, $p < 0,05$) antara neutrofil absolut dengan kadar prokalsitonin, dan antara neutrofil persentase dengan kadar prokalsitonin ($r = 0,078$, $p < 0,05$), tidak jauh berbeda dengan Kameshwar yang menemukan korelasi $r = 0,271$ antara neutrofil dengan prokalsitonin¹⁹.

Penulis menemukan korelasi sangat lemah yang positif ($r = 0,148$, $p < 0,05$) antara eosinofil absolut dengan kadar prokalsitonin dan antara eosinofil

persentase dengan kadar prokalsitonin ($r = 0,104$, $p < 0,05$). Satriasa menemukan korelasi yang kuat dengan $r = -0,610$ antara eosinofil dengan kadar prokalsitonin, berbeda dengan yang Penulis temukan dengan $r = 0,148$. Hal ini mungkin dipengaruhi karena Satriasa menggunakan sampel semua pasien yang sepsis, sedangkan penelitian ini hanya pasien sepsis bakterial. Hasil korelasi positif yang penulis temukan terjadi karena angka hitung eosinofil rendah dan tinggi dikelompokkan menjadi 1 kelompok²⁰.

Penulis menemukan korelasi sangat lemah yang positif ($r = 0,029$, $p > 0,05$) antara basofil absolut dengan kadar prokalsitonin, dan antara basofil persentase dengan kadar prokalsitonin ($r = 0,011$, $p > 0,05$). Penulis belum menemukan penelitian yang menghubungkan basofil dengan prokalsitonin, meskipun diketahui basofil berperan penting dalam respon awal terhadap invasi bakteri. Basofil akan mengeluarkan sitokin proinflamasi untuk merangsang respon imun lanjutan. Pada awal infeksi, dapat terjadi peningkatan jumlah basofil dalam plasma. Bila infeksi terus berlanjut dan tidak dapat diatasi, jumlah basofil akan mengalami penurunan menjadi normal, dan bila semakin turun biasanya akan diikuti oleh keadaan sepsis²¹⁻²³.

Tabel 3. Pengelompokan hitung jenis leukosit

Parameter	Pengelompokan
Leukosit (sel/mm ³)	5000-12000 <5000 atau >12000
Netrofil absolut (sel/mm ³)	4000-10500 <4000 atau >10500
Netrofil persentase	65%-90% <65% atau >90%
Eosinofil absolut (sel/mm ³)	30 - 380 <30 atau >380
Eosinofil persentase	0,09%-4,5% <0,9% atau >4,5%
Basofil absolut (sel/mm ³)	10 - 40 <10 atau >40
Basofil persentase	0,01% - 0,4% <0,01% atau >0,4%

Limfosit absolut (sel/mm ³)	440 – 1730 <440 atau >1730
Limfosit persentase	3,79% - 22% <3,79% atau >22%
Monosit absolut (sel/mm ³)	390 – 990 <390 atau >990
Monosit persentase	3,85% - 10,5% <3,85% atau >10,5%
Granulosit immatur absolut (sel/mm ³)	< 420 ≥420
Granulosit immatur persentase	< 4% ≥4%

Penulis menemukan korelasi sangat lemah yang positif ($r = 0,121$, $p > 0,05$) antara limfosit absolut dengan kadar prokalsitonin, dan antara limfosit persentase dengan kadar prokalsitonin ($r = 0,074$, $p > 0,05$). Penulis belum menemukan penelitian yang menghubungkan limfosit dengan prokalsitonin. Namun, terdapat hubungan positif antara nilai rasio neutrofil/limfosit dengan kadar prokalsitonin plasma yang signifikan pada pengamatan hari pertama ($r = 0,389$, $p < 0,05$). Akan tetapi, Wibowo *et al.* tidak spesifik terhadap pasien sepsis bakterial, dengan sampel berjumlah 29²⁴. Pada sepsis sering ditemukan limfopenia yang dapat diikuti neutrofilia, sehingga rasio neutrofil/limfosit meningkat²⁴⁻²⁶. Limfopenia ini

diduga akibat terjadinya apoptosis²⁷⁻³⁰. Limfopenia persisten hingga hari ke-4 pada pasien sepsis dikatakan merupakan biomarker kondisi immunosupresi akibat sepsis, dan dapat memprediksi kematian pada pasien sepsis³¹. Limfositosis dapat terjadi pada infeksi beberapa bakteri seperti *B. henselae*, *B. pertussis*, sifilis, dan *M. Tuberculosis*³². Pada pasien sepsis yang mengalami neutropenia, biasanya terjadi limfositosis yang dapat menginisiasi respon imun adaptif secara berlebihan, dimana aktivasi sel T secara masif dapat memperberat kerusakan jaringan, diikuti kegagalan organ, dan kematian³³.

Tabel 4. Hasil uji korelasi bivariat prokalsitonin dengan angka hitung jenis leukosit

	r	Signifikansi (p)
Leukosit	0,279	0,000*
Neutrofil absolut	0,239	0,001*
Neutrofil persentase	0,078	0,028*
Eosinofil absolut	0,148	0,001*
Eosinofil persentase	0,104	0,014*
Basofil absolut	0,029	0,108
Basofil persentase	0,011	0,291
Limfosit absolut	0,121	0,996
Limfosit persentase	0,074	0,997
Monosit absolut	0,254	0,995
Monosit persentase	0,208	0,995
Granulosit immatur absolut	0,064	0,041*
Granulosit immatur persentase	0,029	0,139

Keterangan: r= koefisien korelasi

*= Korelasi bermakna $p < 0,05$

Tabel 5. Hasil uji regresi multivariat prokalsitonin dengan angka hitung jenis leukosit

	B	R ²	Omnibus test	Hosmer and Lemeshow test
Konstanta	-3,038			
Leukosit	18,887	0,823	0,000	0,978
Neutrofil absolut	-11,544			

Neutrofil persentase	-4,998
Eosinofil absolut	4,915
Eosinofil persentase	-0,184
Basofil absolut	-1,763
Basofil persentase	5,580
Limfosit absolut	20,227
Limfosit persentase	11,892
Monosit absolut	18,739
Monosit persentase	29,511
Granulosit immatur absolut	-0,390
Granulosit immatur persentase	4,023

Keterangan: B = konstanta setiap variabel independen, R² = koefisien determinasi

Penulis menemukan korelasi sangat lemah yang positif ($r = 0,064$, $p < 0,05$) antara granulosit immatur absolut dengan kadar prokalsitonin, dan antara granulosit immatur persentase dengan kadar prokalsitonin ($r = 0,029$, $p > 0,05$). Novita menemukan bahwa granulosit immatur persentase mempunyai korelasi yang kuat dengan prokalsitonin ($r = 0,663$), berbeda dengan yang penulis temukan dengan $r = 0,064$. Populasi yang digunakan sama, yaitu pasien sepsis bakterial, namun jumlah sampel yang digunakan 25, sedangkan penelitian ini 346¹⁶.

Meskipun secara bivariat tidak ditemukan korelasi yang kuat, namun secara bersama-sama mungkin saja membuat korelasi menjadi lebih kuat, sehingga perlu dilakukan uji regresi. Sebelum dilakukan uji regresi, direkomendasikan melakukan seleksi secara bivariat terhadap variabel bebas apa saja yang mungkin mempunyai korelasi bermakna saat diregresikan. Umumnya dipilih variabel bebas yang mempunyai $p < 0,25$ untuk diikutsertakan dalam uji multivariat. Namun bila diduga atau patut diduga bahwa variabel bebas dengan $p > 0,25$ mempunyai kontribusi meningkatkan korelasi saat bersama komponen lain, maka variabel bebas tersebut dapat diikutsertakan ke dalam analisis multivariat. Bila memungkinkan, regresi dengan variabel numerik lebih disukai. Namun bila korelasi yang tidak ditemukan tidak adekuat, dapat dilakukan transformasi³⁴⁻³⁶.

Dari uji regresi didapatkan korelasi yang sangat kuat dengan $R^2 = 0,823$ ($p = 0,000$). Hal ini menunjukkan bahwa kadar prokalsitonin normal atau tinggi dapat dijelaskan 82,3% oleh angka jenis leukosit dengan kategorisasi tersebut. Dari *Hosmer and Lemeshow test* didapatkan $p > 0,05$ yang berarti nilai prediksi dengan model ini tidak berbeda dengan nilai observasinya, sehingga model ini dapat diterima.

Penelitian ini mempunyai keterbatasan karena data prokalsitonin tidak berupa data kontinyu, sehingga tidak dapat dilakukan analisis statistik parametrik. Data sampel juga tidak diambil secara serial yang sama pada tiap pasien, sehingga tidak dapat dilakukan analisis pengaruh dan waktu perubahan angka hitung jenis leukosit terhadap kadar prokalsitonin.

KESIMPULAN

Terdapat korelasi positif yang kuat antara kadar prokalsitonin dengan angka leukosit pada pasien sepsis bakterial di ruang rawat intensif RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Terdapat korelasi positif yang cukup antara prokalsitonin dengan leukosit dan monosit absolut, serta korelasi positif yang sangat lemah antara prokalsitonin dengan neutrofil absolut, neutrofil persentase, eosinofil absolut, eosinofil persentase, basofil absolut, basofil persentase, limfosit absolut, limfosit persentase, monosit persentase, granulosit immatur absolut, dan granulosit immatur persentase pada pasien sepsis bakterial di ruang rawat intensif RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Diperlukan penelitian lanjutan dengan data kadar prokalsitonin berupa data kontinyu, data sampel secara serial yang sama pada tiap pasien, agar dapat dianalisis pengaruh dan waktu perubahan angka hitung jenis leukosit terhadap kadar prokalsitonin.

DAFTAR PUSTAKA

- Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. Juni 2017;45(3):129-38. Available from: doi:10.5152/TJAR.2017.93753

2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *dkk*. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. Maret 2017;45(3):486–552. Available from: doi:10.1097/CCM.0000000000002255
3. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. Juni 2012;38(6):940–9. Available from: doi:10.1007/s00134-012-2563-7
4. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, Vats V, Huang ES, Aronson N, *dkk*. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: A systematic review and meta-analysis: Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy. *Journal of Hospital Medicine*. September 2013;8(9):530–40.
5. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, *dkk*. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. November 2015;19(96):1–236. Available from: doi:10.3310/hta19960
6. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. Mei 2015;21(5):474–81. Available from: doi:10.1016/j.cmi.2014.12.026
7. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 April 2011;66(Supplement 2):ii33–40. Available from: doi:10.1093/jac/dkq523
8. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:1–13. Available from: doi:10.1155/2015/510436
9. Linscheid P, Seboek D, Schaer D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes*. *Critical Care Medicine*. Agustus 2004;32(8):1715–21. Available from: doi:10.1097/01.CCM.0000134404.63292.71
10. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh A, *dkk*. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Critical Care*. 2008;12(2):R59. Available from: doi:10.1186/cc6883
11. Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *Journal of Critical Care*. Desember 2010;25(4):570–5. Available from: doi:10.1016/j.jcrc.2010.03.002
12. Bagus E, Kahar H, Wardhani P. Diagnostic Values Of Immature Granulocytes, Eosinopenia And I/T Ratio In Detection Of Early Onset Neonatal Sepsis In Neonates With Bacterial Infection Risk. 2014;50(1):5.
13. Wile MJ, Homer LD, Gaehler S, Phillips S, Millan J. Manual Differential Cell Counts Help Predict Bacterial Infection: A Multivariate Analysis. *American Journal of Clinical Pathology*. Mei 2001;115(5):644–9. Available from: doi:10.1309/J905-CKYW-4G7P-KUK8
14. Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. Azevedo LCP, editor. *PLOS ONE*. 20 Juli 2017;12(7):e0181704. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0181704
15. Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, Eismann NM, Wichmann D, Hedke J, *dkk*. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis - a prospective, observational study. *BMC Immunology* [Internet]. Desember 2013 [dikutip 1 Mei 2019];14(1). Available from: doi:10.1186/1471-2172-14-8
16. Novita C, Hernaningsih Y, Wardhani P, Veterini AS. The Correlation between CD64 Leukocyte, Immature Granulocyte and Presepsin with Procalcitonin in Bacterial Sepsis Patient. 2019;

17. Krisman BD, Natadidjaja RI. Hubungan Antara Kadar Leukosit Dengan Procalcitonin Pada Pasien Sepsis Relationship Between Leukocyte Count And Procalcitonin In Patients With Sepsis. 2018;13.
18. Murzalina C. Procalcitonin Pada Pasien Sepsis Yang Telah Mendapat Perawatan di Ruang Rawat Intensif. 2007.
19. Kameshwar P. Serum Procalcitonin as Outcome Predictors in Deep Neck Infections. *BJSTR* [Internet]. 24 Oktober 2019 [dikutip 17 Desember 2019];22(2). Available from: doi:10.26717/BJSTR.2019.22.003729
20. Satriasa YA. Hubungan Antara Kadar Procalcitonin Dengan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Sepsis Yang Dirawat Di Ruang Intensive Care Unit Rsud Dr. Saiful Anwar Malang [Internet] [Magister]. Universitas Brawijaya; 2017 [dikutip 17 Desember 2019]. Available from: <http://repository.ub.ac.id/9403/>
21. Bischof A, Brumshagen C, Maus R, Mack M, Hollingshead S, Briles D, *dkk*. Role of basophils in immunological memory responses to pneumococcal protein antigens and *S. Pneumoniae* infections in mice. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2012;40(Suppl 56). Available from: https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P2526
22. Arumaningsih F, Suhariyadi. Hubungan Nilai Sel Polimorfonuklear (Neutrofil, Eosinofil, Dan Basofil) Dengan Kadar Procalcitonin Pada Pasien Sepsis Bakteri. 2018;7:9.
23. Piliponsky AM, Shubin NJ, Lahiri AK, Truong P, Clauson M, Niino K, *dkk*. Basophil-derived tumor necrosis factor can enhance survival in a sepsis model in mice. *Nature Immunology*. Februari 2019;20(2):129–40. Available from: doi:10.1038/s41590-018-0288-7
24. Wibowo EAA, Kurniawaty J, Jufan AY. Hubungan Antara Neutrophyl-Lymphocyte Ratio Dan Kadar Prokalsitonin Plasma Pada Pasien Sepsis Yang Dirawat Di Ruang Intensif Rsup Dr Sardjito. Universitas Gadjah Mada; 2020.
25. De Pablo R, Monserrat J, Prieto A, Alvarez-Mon M. Role of Circulating Lymphocytes in Patients with Sepsis. *Biomed Research International*. 2014;2014:1–11. Available from: doi:10.1155/2014/671087
26. Pradian E, Zulfariansyah A. Correlation Between Neutrophil-lymphocyte Count Ratio and Procalcitonin in Sepsis and Septic Shock. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2019;51(3):7.
27. Parrino J, Hotchkiss RS, Bray M. Prevention of Immune Cell Apoptosis as Potential Therapeutic Strategy [Internet]. Medscape. 2007 [dikutip 10 Januari 2021]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/551371>
28. Weber S, Baessler B, Schroeder S. Lymphocyte Apoptosis in Sepsis and Potential Anti-apoptotic Strategies. 2009;2.
29. Monneret G, Venet F. A rapidly progressing lymphocyte exhaustion after severe sepsis. *Crit Care*. 2012;16(4):140. Available from: doi:10.1186/cc11416
30. Prakoso BJ, Oesman F, Chen LK, Kekalih A. Flow cytometric analysis of total lymphocyte apoptosis, a potential prognostic assay for sepsis. *J Phys: Conf Ser*. Agustus 2018;1073:022018. Available from: doi:10.1088/1742-6596/1073/2/022018
31. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent Lymphopenia After Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality: *Shock*. November 2014;42(5):383–91. Available from: doi:10.1097/SHK.000000000000234
32. Hamad H, Mangla A. Lymphocytosis. Dalam: *statpearls* [Internet]. Treasure Island (FL): statpearls Publishing; 2020 [dikutip 10 Januari 2021]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549819/>
33. Ni J, Wang H, Li Y, Shu Y, Liu Y. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study. *Medicine*. November 2019;98(46):e18029. Available from: doi:10.1097/MD.00000000000018029
34. Jonathan S. Metode penelitian kuantitatif dan kualitatif. Graha Ilmu; 2006.
35. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Penerbit Salemba; 2011.

36. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. 5 ed. Jakarta: Sagung Seto; 2016. 522 hlm.