

HUBUNGAN KADAR PROKALSTONIN DAN NEUTROFIL LIMFOSIT RATIO PADA PASIEN SEPSIS**Martha Risky Togatorop¹, Ably Dharmati², Michelle Hendriani³**^{1,2}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia
martatogatorop852@gmail.com**Abstrak**

Sepsis adalah salah satu masalah medis yang sangat penting. Seiring perjalanan sepsis menjadi syok sepsis, resiko kematian meningkat signifikan, Prokalsitonin dan NLR merupakan dua parameter sederhana yang sering digunakan saat adanya kecurigaan suatu sepsis. Di dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa Prokalsitonin dan NLR memiliki hubungan positif yang signifikan dan sangat kuat. Hal ini menunjukkan bahwa Prokalsitonin dan NLR keduanya dapat saling mendukung dalam mengarahkan diagnosis sepsis. Prokalsitonin sering digunakan sebagai Penanda sepsis bakterial. Sepsis merupakan infeksi yang disertai inflamasi sistemik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar prokalsitonin dengan NLR pada sepsis. Metode yang digunakan adalah penelitian analitik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Prokalsitonin dan NLR merupakan dua parameter sederhana yang sering digunakan saat adanya kecurigaan suatu sepsis. Di dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa Prokalsitonin dan NLR memiliki hubungan positif yang signifikan dan sangat kuat. Hal ini menunjukkan bahwa Prokalsitonin dan NLR keduanya dapat saling mendukung dalam mengarahkan diagnosis sepsis.

Kata Kunci : Prokalsitonin, NLR, Sepsis**Abstract**

Sepsis is a very important medical problem. As sepsis progresses to septic shock, the risk of death increases significantly. Procalcitonin and NLR are two simple parameters that are often used when sepsis is suspected. In this study, the results showed that Procalcitonin and NLR have a significant and very strong positive relationship. This suggests that Procalcitonin and NLR can support each other in guiding the diagnosis of sepsis. Procalcitonin is often used as a marker for bacterial sepsis. Sepsis is an infection that innovates systemically. The purpose of this study was to determine the procalcitonin levels with NLR in sepsis. The method used is analytical research. The results showed that Procalcitonin and NLR were simple two parameters that were often used when sepsis was suspected. In this study, the results showed that Procalcitonin and NLR have a significant and very strong positive relationship. This suggests that Procalcitonin and NLR can support each other in guiding the diagnosis of sepsis.

Keywords: *Procalcitonin, NLR, Sepsis*

PENDAHULUAN

Infeksi merupakan penyakit yang diakibatkan oleh mikroba patogen yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan mengganggu kinerja organ tubuh. Apabila tidak segera ditangani dengan cepat dan tepat maka dapat menyebar ke dalam aliran darah dan menimbulkan komplikasi yaitu sepsis⁽¹⁾.

Sepsis adalah salah satu masalah medis yang sangat penting. Seiring perjalanan sepsis menjadi syok sepsis, resiko kematian meningkat signifikan. Sepsis merupakan mekanisme kompleks yang meliputi patogen penyebab infeksi dengan faktor virulensinya, respon pejamu, respon inflamasi, sistem koagulasi yang dapat terganggu, dan disfungsi organ. Jadi secara keseluruhannya patogenesis dan patofisiologi sepsis itu melibatkan hampir semua jenis sel, jaringan, dan system organ⁽²⁾.

Secara internasional, kejadian sepsis signifikan dengan angka kematian akibat sepsis yang terjadi setiap empat detik. Di Inggris sekitar 100.000 orang didiagnosis menderita sepsis pada tahun 2013. Dari jumlah tersebut, 37.000 meninggal dan menghasilkan angka kematian sebesar 37%. Di Amerika Serikat, jumlah sepsis pada tahun 2012 menunjukkan bahwa 751.000 orang didiagnosis menderita sepsis, 383.000 diantaranya menggunakan dukungan ventilator, dengan 21.000 pasien lainnya kehilangan nyawanya oleh karena sepsis⁽¹⁾.

Di Indonesia, pada tahun 2012 dilakukan pengamatan terhadap kejadian sepsis di ICU RS Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta dan hasilnya menunjukan bahwa sepsis berat ditemukan pada 23 kasus dari 84 kasus perawatan intensif, dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% dan angka kematian pada fase dini mencapai 34,7⁽³⁾.

Di samping itu angka kejadian sepsis di kota-kota lainnya bervariasi, yaitu sebesar 48% di Bali, 79% di Lampung dan 83,7% di Medan⁽⁴⁾.

Sepsis akibat infeksi bakteri merupakan masalah gawat darurat medik yang serius sehingga diperlukan penanganan cepat dan Tepat. Prokalsitonin sering digunakan sebagai Penanda sepsis bakterial. Sepsis merupakan infeksi yang disertai inflamasi sistemik⁽⁵⁾.

Prokalsitonin merupakan suatu protein yang aktif secara imunologis namun berbeda dari molekul peradangan lainnya seperti sitokin, protein fase akut. Prokalsitonin meningkat pada kasus septicemia (sepsis). Peningkatan prokalsitonin biasanya terjadi bila terdapat reaksi peradangan

sistemik yang disebabkan oleh exotoxin, endotoxin bakteri dan beberapa jenis sitokin⁽⁶⁾.

Prokalsitonin merupakan penanda diagnostik yang baik pada penderita sepsis khususnya sepsis yang disebabkan oleh bakteri⁽⁷⁾. Prokalsitonin adalah biomarker yang paling sering digunakan didalam praktik klinik dan rekomendasi dibeberapa Negara⁽⁷⁾. Kadar prokalsitonin serum meningkat pada sepsis. Kadar prokalsitonin normalnya dibawah 0,5 ng/ml dan kadar prokalsitonin >2 ng/ml memiliki resiko yang tinggi untuk sepsis. Dan waktu paruh kadar prokalsitonin adalah 24-36 jam⁽⁸⁾.

Leukosit sangat berperan penting dalam respons inflamasi sistemik. Respons imun terhadap endotoksin salah satunya adalah dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit sehingga *Neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) akan meningkat. NLR diperoleh dari perbandingan jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut. Nilai-nilai ini dapat diperoleh dari pemeriksaan darah rutin yang sering dilakukan di rumah sakit⁽⁹⁾.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif analitik dengan pendekatan *cross sectional* dengan metode pengambilan sampel *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan pada bulan Mei sampai Juli 2020 tempat yang digunakan untuk penelitian adalah ruangan rekam medis rumah sakit Royal Prima Medan. Pasien dewasa yang didiagnosis dengan sepsis maupun syok sepsis dari ruangan rawat inap dewasa dan ICU. Pada bulan Januari 2019 sampai Januari 2020 di Rumah Sakit Royal Prima Medan. Teknik pengambilan sampel dilakukan menggunakan *Consecutive sampling*. Analisis data menggunakan uji Analisa Spearman untuk melihat hubungan kadar prokalsitonin dan *neutrophil limfosit ratio* pada pasien sepsis.

HASIL

Tabel 1 Karakteristik Pasien Sepsis di Rumah Sakit Royal Prima Medan

| Variabel | Nilai |
|------------------------------------|---------------------|
| Usia (tahun) ^a | 61,46±13,1 |
| Jenis Kelamin (%) | |
| Perempuan | 20 (37%) |
| Laki-laki | 34 (63%) |
| Limfosit (/μl) ^a | 8325 ± 2,787 |
| Neutrofil (/μl) ^a | 80210 ±11.190 |
| Prokalsitonin (ng/mL) ^b | 13,8 (3,4-74,1) |
| NLR ^b | 10,6 (4,02 – 15,75) |

Ket : ^a : data disajikan sebagai mean ± SD, ^b : data disajikan sebagai median (min, maks)

Berdasarkan tabel 1 menyatakan bahwa pada usia dijumpai nilai mean $61,46 \pm 13,1$. Pada jenis kelamin perempuan sebanyak 20 orang (37%) dan pada laki-laki sebanyak 34 orang (63%). Pada nilai limfosit dijumpai nilai mean $8325/\mu\text{l} \pm 2,787$. Pada nilai neutrofil dijumpai nilai mean $80210 \mu\text{l} \pm 11.190$ dan dijumpai nilai prokalsitonin nilai median 13,8 ng/mL (3,4-74,1). Pada nilai NLR dijumpai nilai median 10,6 (4,02 – 15,75).

Hasil uji sebaran data sampel menunjukkan sebagian variabel berdistribusi normal dan sebagian berdistribusi tidak normal. Data variabel yang berdistribusi normal disajikan dalam nilai mean dan standard deviasi (SD), sedangkan data variabel yang tidak berdistribusi normal disajikan dalam nilai median dan persentil.

Tabel 2 Pembagian Jumlah Sampel Berdasarkan Kelompok Nilai Prokalsitonin

| Prokalsitonin | Persentase |
|---------------|------------|
| 2 - 10 | 11 (20%) |
| > 10 | 43 (79%) |
| Total | 54 (100%) |

Berdasarkan tabel 2 menyatakan bahwa berdasarkan nilai prokalsitonin paling banyak dengan nilai > 10 sebanyak 43 orang (79%) dan dengan nilai 2-10 sebanyak 11 orang (20%).

Tabel 3. Hubungan Kadar Prokalsitonin dan NLR Pada Pasien Sepsis di Rumah Sakit Royal Prima

| | Prokalsitonin |
|--------------------------|--|
| Neutrofil Limfosit Ratio | $r = 0,827$ $p = 0,000$ $n = 54$ |

Berdasarkan tabel 3 menyatakan bahwa dari hasil analisis uji korelasi *spearman* diperoleh nilai $r = 0,827$ dan nilai $p = 0,000$ yang artinya menyatakan bahwa hubungan kadar prokalsitonin dan NLR pada pasien sepsis menunjukkan hubungan yang sangat kuat ($r = 0,827$). Hasil uji statistik didapatkan ada hubungan yang signifikan antara kadar prokalsitonin dan NLR pada pasien sepsis ($p = 0,000$).

Pada penelitian ini menggunakan analisis *Rank Spearman* uji non parametrik untuk menguji seberapa besar pengaruh antara kedua variabel kadar prokalsitonin (numerik) dan NLR (numerik). Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui keeratan hubungan antara dua variabel dan untuk mengetahui arah hubungan yang terjadi. Nilai korelasi (r) berkisar antara 1 sampai -1, nilai semakin mendekati 1 atau -1 berarti hubungan antara dua variabel semakin kuat, sebaliknya nilai

mendekati 0 berarti hubungan antara dua variabel semakin lemah.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini pasien sepsis memiliki rata-rata usia (rentang usia 30–90 tahun), dengan proporsi jenis kelamin laki-laki paling banyak. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian pada tahun 2012, dimana didapatkan rata-rata usia penderita sepsis sebesar $47,27 \pm 13,50$ tahun (rentang usia 18–80 tahun) namun pada penelitian proporsi jenis kelamin hampir sama banyak⁽¹⁰⁾

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2015 menunjukkan hasil pasien sepsis dengan jenis kelamin perempuan (54,3%) sedikit lebih banyak dibanding dengan pasien dengan jenis kelamin laki-laki (45,7%). Beberapa penelitian dilakukan terkait hubungan jenis kelamin dan sepsis mendapatkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena sepsis. Laki-laki cenderung mengalami infeksi di paru, sedangkan perempuan cenderung mengalami infeksi saluran kencing dimana penyebab tersering untuk sepsis ialah infeksi paru. Hasil ini juga sejalan dengan penyebab sepsis pada penelitian ini yang mayoritas disebabkan oleh infeksi intra-abdomen (42,9) dan community-acquired pneumonia (28,6%)⁽³⁾

Beberapa biomarker telah diteliti sebagai suatu prediktor terhadap infeksi bakteri, seperti CRP, hitung jenis neutrofil, hitung jenis limfosit dan prokalsitonin. Salah satu biomarker yang paling umum digunakan pada diagnostik dan mengarahkan intervensi terapi adalah prokalsitonin. Penelitian yang dilakukan seorang peneliti menyatakan bahwa prokalsitonin dianggap lebih akurat dalam menentukan prognosis pada infeksi bakteri berat dibanding marker yang lain seperti CRP ataupun laju endap darah (LED)⁽¹¹⁾

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai prokalsitonin paling banyak dengan nilai > 10 sebanyak 43 orang (79%) dan dengan nilai 2 - 10 sebanyak 11 orang (20%). Pada keadaan normal kadar prokalsitonin dalam darah <1 ng/ml, berdasarkan penelitian yang lain, kadar normal prokalsitonin pada individu sehat yang tidak terinfeksi adalah 0.033 ± 0.003 ng/ml. Jika terjadi inflamasi oleh bakteri kadar prokalsitonin selalu >2 ng/ml sedangkan pada infeksi virus kadar prokalsitonin <0,5 ng/ml. Nilai prokalsitonin >2-10 ng/ml menyatakan bahwa terjadinya sepsis, nilai prokalsitonin >10 ng/ml sepsis berat atau syok sepsis.

Pada penelitian ini rata-rata prokalsitonin pasien sepsis nilai median 13,8 ng/mL (3,4-74,1) ng/mL. Median kadar prokalsitonin ini lebih rendah dibanding dengan median prokalsitonin pada penelitian pada tahun 2012 yaitu sebesar

18,44±27,60 ng/ mL. Selain prokalsitonin biomarker yang telah diteliti sebagai suatu prediktor terhadap infeksi bakteri adalah hitung jenis neutrofil dan hitung jenis limfosit.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan dan sangat kuat antara hubungan kadar prokalsitonin dan NLR pada pasien sepsis. Hal ini menunjukkan bahwa prokalsitonin dan NLR sebagai penanda sepsis dapat saling mendukung dalam membantu menegaskan diagnosis sepsis.

Di dalam penelitian Haloho (2017) dinyatakan bahwa NLR dibandingkan dengan prokalsitonin pada pasien sepsis bacterial, nilai NLR dengan cut off point 10,95 memiliki sensitivitas 57,89% dan spesifitas 43,75%⁽¹⁰⁾. Kemudian penelitian dari Ljungstrom et al di Swedia yang menemukan bahwa prokalsitonin dan NLR memiliki akurasi yang setara untuk menegaskan diagnosis sepsis meskipun tidak dilakukan analisis untuk

mengevaluasi adanya hubungan langsung antara kedua biomarker ini⁽¹²⁾.

SIMPULAN

Prokalsitonin dan NLR merupakan dua parameter sederhana yang sering digunakan saat adanya kecurigaan suatu sepsis. Di dalam penelitian ini didapatkan hasil bahwa Prokalsitonin dan NLR memiliki hubungan positif yang signifikan dan sangat kuat. Hal ini menunjukkan bahwa Prokalsitonin dan NLR keduanya dapat saling mendukung dalam mengarahkan diagnosis sepsis.

SARAN

Saran untuk dilakukan penelitian yang lebih lanjut untuk dapat meneliti mengenai NLR dan PCT dengan hasil kultur darah dari pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Noor Mutsaqof AA, - W, Suryani E. Sistem Pakar Untuk Mendiagnosis Penyakit Infeksi Menggunakan Forward Chaining. J Teknol Inf ITSmart. 2016;4(1):43.
2. Purwanto DS, Astrawinata DAW. Mekanisme Kompleks Sepsis dan Syok Septik. J Biomedik. 2018;10(3):143.
3. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MAF, Santos MD, Pollard T, Celi AA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: An observational cohort study. Crit Care. 2015;19(1):1–8.
4. Lubis BM, Nelly N, Syofiani B, Sianturi P, Azlin E, Tjipta GD. Hubungan Kultur Darah Pasien Tersangka Sepsis dengan Nilai Prokalsitonin dan C- Reactive Protein. Sari Pediatr. 2016;15(1):5.
5. R.A. Nawawi, Fitriani, B. Rusli H. CLINICAL PATHOLOGY AND Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik CLINICAL PATHOLOGY AND Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. 2 Indones J Clin Pathol Med Lab. 2016;14(2).
6. Media J, Kesehatan A. Issn : 2621-9557. 2019;10(2):152–62.
7. Arif SK, Wahyuddin AMF, Musba AMT. Akurasi Diagnostik Prokalsitonin Sebagai Penanda Serologis Untuk Membedakan Antara Sepsis Bakterial dan Sepsis Virus. JAI (Jurnal Anestesiologi Indones. 2017;9(3):157.
8. Dharaniyadewi D, Chen LK, Suwanto S. Peran Procalcitonin sebagai Penanda Inflamasi Sistemik pada Sepsis. Vol. 2, Jurnal Penyakit Dalam Indonesia. 2017. p. 116.
9. Ummaimah Epiloksa A, Efrida A, Syahrul Z. Hubungan Rasio Neutrofil – Limfosit Dengan Skor Sequential Organ Failure Assesment Pada Pasien Sepsis Di Intensive Care Unit RSUP Dr. M. Djamil Padang. J Kesehat Andalas. 2020;9(15):16–21.
10. Haloho AB, Irwanto FH, Gusnaintin TR. Uji Diagnostik Rasio Neutrofil-Limfosit dibanding dengan Procalcitonin sebagai Biomarker Infeksi Bakteri Pasien Sepsis. 2017;35(3):121–31.
11. Wyllie DH, Bowler ICJW, Peto TEA. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: Role of C reactive protein. J Clin Pathol. 2005;58(4):352–6.
12. Ljungström L, Pernestig AK, 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. PLoS One. 2017;12(7):1–17.