

TESIS

**KESESUAIAN RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT, RASIO MONOSIT-
LIMFOSIT, RASIO PLATELET LIMFOSIT, *MEAN PLATELET
VOLUME- PLATELET COUNT RATIO* DENGAN KADAR
PROKALSITONIN PADA PASIEN SEPSIS**

**CORRELATION NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO,
MONOCYTE-TO-LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET -TO-
LYMPHOCYTE RATIO, MEAN PLATELET VOLUME-TO-
PLATELET COUNT RATIO WITH PROCALSITONIN IN SEPSIS
PATIENT**

Disusun dan diajukan oleh

**SAID UMARGONO SOSROHANDOYO
C101215102**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) PROGRAM
STUDI ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2021

**KESESUAIAN RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT, RASIO MONOSIT-
LIMFOSIT, RASIO PLATELET LIMFOSIT, *MEAN PLATELET
VOLUME- PLATELET COUNT RATIO* DENGAN KADAR
PROKALSITONIN PADA PASIEN SEPSIS**

**CORRELATION NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO,
MONOCYTE-TO-LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET -TO-
LYMPHOCYTE RATIO, MEAN PLATELET VOLUME-TO-
PLATELET COUNT RATIO WITH PROCALSITONIN IN SEPSIS
PATIENT**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

SAID UMARGONO SOSROHANDOYO

C101215102

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) PROGRAM
STUDI ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

KESESUAIAN RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT, RASIO MONOSIT-LIMFOSIT, RASIO PLATELET LIMFOSIT, RASIO *MEAN PLATELET VOLUME-PLATELET COUNT RATIO* DENGAN KADAR PROKALSIKALONIN PADA PASIEN SEPSIS

CORRELATION NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO, MONOCYTE-TO-LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO, AND *MEAN PLATELET VOLUME-TO-PLATELET COUNT RATIO* WITH PROCALCITONIN IN SEPSIS PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh :

SAID UMARGONO S

Nomor Pokok : C101 215 102

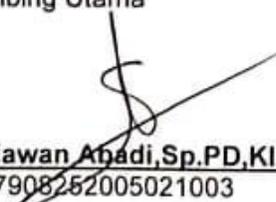
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 02 Juni 2021

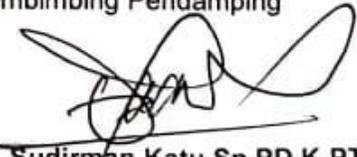
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

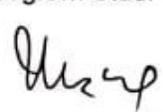
Pembimbing Utama


dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, KIC
NIP. 197908252005021003

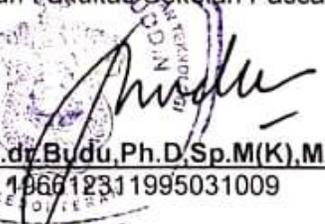
Pembimbing Pendamping


dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
NIP. 197006132001121002

Ketua Program Studi


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Said Umargono Sosrohandoyo

NIM : C101215102

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya susun ini dengan judul: “Kesesuaian Rasio Neutrofil-limfosit, Rasio Monosit-limfosit, Rasio Platelet-Limfosit, Mean Platelet Volume-Platelet Count Ratio Dengan Kadar Prokalsitonin Pada Pasien Sepsis”, adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, Juni 2021



Menyatakan

Said Umargono Sosrohandoyo

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya haturkan dan panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku mantan Ketua dan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima saya , mendidik, membimbing tanpa mengenal batas dan memberi nasihat baik sebagai peserta didik maupun anak sendiri yang sangat berharga d kepada saya selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH Dr. dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD,K-P** selaku mantan Ketua dan ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Dr. Rachmawaty Minhajat , Sp.PD, K-HOM, Ph.D.** selaku sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menganyomi, mendidik, membimbing kami selama kami menjalani masa Pendidikan

7. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Orang tua serta senior yang senantiasa secara khusus memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. **Dr.dr H. Faridin H. P. Sp.PD, K-R** selaku ketua program studi Sp-II Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan
9. **dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, K-IC** selaku Pembimbing 1 Penelitian yang senantiasa memberikan waktu, motivasi, masukan dan membimbing penuh dalam proses pembuatan tesis ini.
10. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI** selaku Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan waktu, motivasi, masukan dan membimbing penuh dalam proses pembuatan tesis ini dan tugas ilmiah lainnya.
11. **Dr. dr. A. M. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
12. **Dr.dr Nur Achmad Tabri Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai pembimbing tugas ilmiah dan menjadi orang tua yang mengayomi selama proses belajar saya.
13. **Dr.dr. Erwin Arief Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai pembimbing tugas ilmiah dan menjadi orang tua yang mengayomi selama proses belajar saya.
14. **Dr. Pendrik Tandean Sp.PD, K-KV** sebagai pembimbing tugas ilmiah dan menjadi orang tua yang mengayomi selama proses belajar saya.
15. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
16. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Pulmonologi dan kedokteran respirasi Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
17. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Kardiologi Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
18. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
19. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI dan Dr. dr. Andi Fachruddin B, Sp.PD, K-HOM.**

20. Tak lupa yang utama juga saya haturkan menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada orang tua saya yang tersayang dan tercinta (**Alm**) **dr Hasan Anoez**, (**Alm**) **Hidayah Anoez**, (**Alm**) **drh Untung Margono** dan ibunda **Rachmi Anoez** yang telah mengurus, mendampingi dan memberikan support selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, **Prof. Dr Junus Alkatiri Sp.PD, Sp.JP** dan **dr Juzny Alkatiri Sp.PD, Sp.JP** serta keluarga besar telah dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.
21. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Dayaku Raja Kota Bangun Kal-Tim atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
22. **dr. Suryani Alimuddin Sp.PD, K-AI** secara pribadi menjadi motivator, membimbing dan mengarahkan secara khusus dalam bidang Pendidikan kepada saya.
23. **Dr.dr. Fardah Akil Sp.PD, K-GEH** yang secara khusus memberikan surat rekomendasi agar dapat menempuh Pendidikan Sp-1 serta membimbing selama proses pendidikan.
24. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Vira, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yuyu, dan Pak Aca**, pegawai TKPPDS **Pak Asdagu**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
25. Kepada teman-teman **Angkatan Juli 2015. dr. Cely SpPD, dr. Resliany SpPD, dr. Tenri Ampa, dr. Andi Rizal SpPD, dr. Emmi Narty SpPD, dr Amaliah SpPD, dr.Idrus SpPD, dr. Fransiscus A Wabia SpPD, dr. Riswan Idris SpPD, dr Eko Irawan SpPD, dr Rasdiana SpPD, dr Rajibsman SpPD, dr Pratiwi NH SpPD, dan dr. Andi Anissa SpPD** Bersama semuanya saya dalam menjalani suka serta duka baik dalam proses Pendidikan dan kehidupan keseharian dalam menjadi pribadi dokter ahli penyakit dalam yang hebat dan tangguh. Terima kasih atas setiap kebaikan, pengorbanan dan motivasi yang telah diberikan.
26. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Mei 2021
Said Umargono S

DAFTAR ISI

DAFTAR SINGKATAN	10
DAFTAR TABEL	11
DAFTAR GAMBAR	12
Abstrak	13
<i>Abstract</i>	14
BAB I	15
PENDAHULUAN	15
I.1 Latar Belakang Masalah	15
I.2 Rumusan Masalah	17
I.3 Tujuan Penelitian.....	17
I.3.1 Tujuan Umum.....	17
I.3.2 Tujuan Khusus	17
I.4. Manfaat Penelitian	18
I.4.1 Manfaat Akademik	18
I.4.2 Manfaat Klinis.....	18
BAB II	19
TINJAUAN PUSTAKA	19
II.1 Sepsis.....	19
II.1.1. Definisi.....	19
II.1.2 Patogenesis Sepsis.....	19
II.1.3 Biomarker Sepsis	21
II.2. Neutrofil	22
II.2.1. Definisi.....	22
II.2.2 Fungsi Neutrofil.....	22
II.3. Limfosit.....	23
II.4. Monosit	24
II.5. Trombosit.....	25
II.6. Prokalsitonin	25
II.7. <i>Mean Platelet Volume (MPV)</i>	27
II.8. <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)</i>	28
II.10. <i>Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)</i>	29

II.11. <i>Mean Platelet Volume-Platelet Count</i>	30
BAB III	31
KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	31
III.1 Kerangka Teori	31
III.2 Hipotesis Penelitian.....	31
BAB IV	32
METODE PENELITIAN	32
IV.1 Rancangan Penelitian.....	32
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian	32
IV.4 Perkiraan Sampel Awal	32
IV.5 Metode Pengambilan Sampel	33
IV.6 Bahan Penelitian dan Alat Penelitian	33
IV.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	33
IV.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	34
IV.9 Analisis Data.....	36
IV. 10 Alur Penelitian.....	36
BAB V	37
HASIL PENELITIAN	37
V.1 Karakteristik Subjek Penelitian	37
V.2 Korelasi Nilai <i>NLR, PLR, MLR, MPV/PC</i> dengan Prokalsitonin Pada Pasien yang Terdiagnosa Sepsis	39
BAB VI	41
PEMBAHASAN	41
VI.1 Karakteristik Subjek Penelitian	41
VI.2 Korelasi Nilai <i>NLR, MLR, PLR, MPV/PLT</i> dengan Prokalsitonin pada Pasien yang Terdiagnosa Sepsis	41
BAB VII	44
PENUTUP	44
VII.1 Kesimpulan.....	44
VII.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	49

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
Q-SOFA	: <i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
sTREM-1	: <i>the Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1</i>
pro-ADM	: <i>proadrenomedullin</i>
CRP	: <i>C- Reaktif Protein</i>
PCT	: <i>Prokalsitonin</i>
NLR	: <i>neutrophil-lymphocyte ratio</i>
MLR	: <i>monocyte-lymphocyte ratio</i>
PLR	: <i>platelet-lymphocyte ratio</i>
MPV/PC	: <i>Mean Platelet Volume – Platelet count</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
CD4	: <i>cluster of differentiation 4</i>
sTREM-1	: <i>the Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1</i>
suPAR	: <i>soluble urokinase-type plasminogen receptor</i>
pro-ADM	: <i>proadrenomedullin</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Biomarker Sepsis.....	13
Tabel 2. Gambaran karakteristik subjek penelitian.....	30
Tabel 3. Statistik Deskriptif Variabel penelitian.....	31
Tabel 4. Korelasi <i>NLR</i> , <i>MLR</i> , <i>PLR</i> , <i>MPV/PC</i> dengan Prokalsitonin.....	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Korelasi MPV/PC dengan Prokalsitonin.....	32
---	----

Abstrak

Said Umargono S, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and, Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio dengan Prokalsitonin Pada Pasien Sepsis (dibimbing oleh Satriawan Abadi and Sudirman Katu)

Latar Belakang:

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respon host yang berlebihan terhadap adanya suatu infeksi. Standar diagnosis sepsis adalah pemeriksaan kultur darah yang memakan waktu relatif lama dan hasil positif hanya sedikit. Berbagai penanda hayati (biomarker) telah dikembangkan untuk mendiagnosis sepsis. Salah satunya prokalsitonin. Walaupun dianggap sebagai penanda sepsis yang lebih baik, namun PCT memerlukan biaya relatif tinggi dan tidak selalu tersedia di berbagai rumah sakit. Belakangan ini, sejumlah parameter sederhana, yang berasal dari pemeriksaan darah lengkap cukup murah, cepat dan umum dilakukan, telah diteliti kegunaannya sebagai penanda biologis, yaitu *neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)*, *monocyte-lymphocyte ratio (MLR)*, *platelet-lymphocyte ratio (PLR)*, *Mean Platelet Volume – Platelet count (MPV/PC)*. Pada penelitian ini akan melihat kesesuaian antara *neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)*, *monocyte-lymphocyte ratio (MLR)*, *platelet-lymphocyte ratio (PLR)*, *Mean Platelet Volume – Platelet count (MPV/PC)* dengan kadar procalcitonin pada pasien yang terdiagnosis sepsis di RS wahidin Sudirohusodo

Metode:

Populasi penelitian adalah Semua pasien rawat inap dengan diagnosa sepsis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo di Makassar kriteri Usia > 18 tahun, serta memiliki data hasil laboratorium darah rutin dan prokalsitonin. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive random sampling*

Hasil:

Berdasarkan penelitian terhadap 48 pasien sepsis yang berumur 20-81 tahun, rerata umur ($47,7 \pm 12,7$). Jumlah responden terdiri dari 26 laki-laki (54,2%) dan 22 perempuan (45,8%). Tidak ada kesesuaian antara NLR dengan Procalcitonin ($r = -0,078$ $p > 0,05$), MLR dengan Procalcitonin ($r = -0,052$ $p > 0,05$), PLR dengan Procalcitonin ($r = -0,179$ $p > 0,05$). Dan hasil terakhir bahwa terdapat kesesuaian yang signifikan yang bersifat positif antara MPV/PC dengan Procalcitonin, ($r = 0,317$ $p < 0,001$).

Kesimpulan:

Terdapat korelasi yang bermakna antara nilai MPV/PC ratio dengan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis. Tidak terdapat korelasi antara Nilai NLR, MLR dan PLR dengan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis. Pada pasien sepsis nilai MPV/PC ratio dapat dijadikan salah satu alternatif sebagai pengganti pemeriksaan prokalsitonin yang dianggap mahal dan sulit dilakukan di daerah yang terbatas

Kata kunci:

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and, Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio, Prokalsitonin, Sepsis

Abstract

Said Umargono, *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and, Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio with Procalcitonin in Sepsis Patients (Supervised by Satriawan Abadi and Sudirman Katu)*

The standard diagnosis of sepsis is blood culture examination which takes a relatively long time and is only a few positive results. Various biomarkers have been developed to diagnose sepsis. One of them is procalcitonin. Although considered a better marker of sepsis, PCT is relatively high cost and is not readily available in many hospitals. In recent times, a number of simple parameters, which come from complete blood counts are quite cheap, fast and common. Its use as a biological marker has been studied, namely the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLR). Mean Platelet Volume - Platelet count (MPV / PC). This study will look at the suitability of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLR). Mean Platelet Volume - Platelet count (MPV / PC) with procalcitonin levels in patients diagnosed with sepsis at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Sepsis Patients. The study population was all inpatients with a diagnosis of sepsis at Dr. Wahidin Sudirohusodo in Makassar criterion Age > 18 years, and has data on routine blood laboratory results and procalcitonin. Sampling was done by consecutive random sampling. Based on a study of 48 sepsis patients aged 20-81 years, the mean age was (47.7 ± 12.7) . The number of respondents consisted of 26 men (54.2%) and 22 women (45.8%). There was no compatibility between NLR and Procalcitonin ($r = -0.078$ $p > 0.05$), MLR with Procalcitonin ($r = -0.052$ $p > 0.05$), PLR with Procalcitonin ($r = -0.179$ $p > 0.05$). And the final result is that there is a significant positive agreement between MPV / PC and procalcitonin, ($r = 0.317$ $p < 0.001$). There is a significant correlation between the MPV / PC ratio value and the procalcitonin level in septic patients. There was no correlation between NLR, MLR and PLR values with procalcitonin levels in septic patients. There is a significant correlation between the MPV / PC ratio value and the procalcitonin level in septic patients. In patients with sepsis the MPV / PC ratio value can be used as an alternative as a substitute for procalcitonin testing which is considered expensive and difficult to do in limited areas.

Keywords: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and, Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio, Procalcitonin, Sepsis

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respon *host* yang berlebihan terhadap adanya suatu infeksi. Sepsis dan respons inflamasi yang terjadi dapat menyebabkan sindrom disfungsi organ multipel dan kematian.⁽¹⁾

Secara global sepsis sulit ditentukan, meskipun publikasi ilmiah baru-baru ini memperkirakan bahwa pada tahun 2017 terdapat 48,9 juta kasus dan 11 juta kematian terkait sepsis di seluruh dunia, yang menyumbang hampir 20% dari seluruh kematian global.⁽²⁾

Kriteria klinis sepsis yaitu adanya disfungsi organ yang didefinisikan sebagai peningkatan 2 poin atau lebih dalam skor *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* pada pasien dengan infeksi. Peningkatan 2 poin dari skor *SOFA* memberikan tingkat kematian keseluruhan sekitar 10%.⁽¹⁾

Standar diagnosis sepsis adalah pemeriksaan kultur darah yang memakan waktu relatif lama dan hasil positif hanya 26,6% dari semua pasien sepsis yang terdiagnosa.⁽³⁾

Diagnosis dini pada sepsis dapat bervariasi karena tidak semua gejala sepsis selalu tampak (sulit diinterpretasikan) terutama pada pasien kritis. Penegakan diagnosis sepsis menjadi semakin sulit dengan keberadaan inflamasi sebagai akibat proses perjalanan penyakit lain. Oleh karena hal berbagai penanda hayati (biomarker) telah dikembangkan untuk mendiagnosis sepsis. Salah satunya prokalsitonin.

Sepsis merupakan suatu kondisi serius yang dapat mengancam jiwa, diagnosis cepat pada sepsis dapat membantu penanganan secara cepat, hasil pengobatan yang baik serta pemberian antibiotic yang lebih cepat. Walaupun, tidak ada standar baku untuk sebagai bukti infeksi, diagnosis berdasarkan hasil kultur darah merupakan prosedur utama yang dilakukan untuk menemukan penyebab

infeksi, hanya tetap dibutuhkan sumber daya manusia yang terlatih pada fasilitas kesehatan.⁽⁴⁾

Penelitian telah dilakukan beberapa dekade belakang untuk menemukan biomarker sepsis untuk mendiagnosa, menentukan prognosa, derajat keparahan, dan pemantauan kondisi sepsis.⁽⁵⁾ Biomarker ini juga dapat digunakan sebagai deteksi adanya infeksi bakteri serta mengetahui jenisnya.⁽⁶⁾ Terdapat biomarker baru yang telah diuji beberapa tahun terakhir yang melalui uji klinis ketat.⁽⁷⁾ Pada pasien dewasa, *the Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1)*, *soluble urokinase-type plasminogen receptor (suPAR)*, *proadrenomedullin (pro-ADM)*, and presepsin yang tampak menjanjikan karena sensitivitas dan spesifitas yang dapat diterima.⁽⁸⁾

Patofisiologi sepsis yang kompleks melibatkan respon infeksi dan inflamasi⁽⁹⁾ Penanda biokimia dan hematologi di gunakan untuk mendiagnosis sepsis selain tanda-tanda klinis, antara lain CRP, LED, jumlah leukosit dan nilai *PCT*.⁽¹⁰⁾

Prokalsitonin (*PCT*) diproduksi dan distimulasi oleh proinflamasi di berbagai sel seperti monosit dan hepatosit, khususnya pada infeksi bakteri⁽⁶⁾. Peningkatan level *PCT* berkorelasi dengan tingkat keparahan sepsis, dibanding dengan parameter laboratorium yang lain.⁽¹¹⁾

Walaupun dianggap sebagai penanda sepsis yang lebih baik, namun *PCT* memerlukan biaya relatif tinggi dan tidak selalu tersedia di berbagai rumah sakit. Sebaliknya, pemeriksaan darah lengkap cukup murah, cepat dan umum dilakukan.

Sejumlah parameter sederhana, yang berasal dari pemeriksaan darah lengkap, telah diteliti kegunaannya sebagai penanda biologis, termasuk *neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)*, *monocyte-lymphocyte ratio (MLR)*, *platelet-lymphocyte ratio (PLR)*. *Mean Platelet Volume – Platelet count (MPV/PC)* Namun, hasil yang diperoleh cukup bervariasi dan belum ada konsensus sejauh ini terkait akurasi dan kegunaan klinis dari parameter-parater rsebut.⁽¹²⁾

Pemeriksaan seperti *NLR*, *PLR*, *MLR*, dan *MPV/PC* adalah pemeriksaan yang cepat, mudah dan murah dibandingkan dengan pemeriksaan *PCT* Pemeriksaan ini sama sepeerti pemeriksaan *PCT* dapat berguna sebagai biomarker dari suatu inflamasi sistemik. Sehingga pemeriksaan ini dapat dijadikan sebagai

alternative dari pemeriksaan *PCT* yang mahal, tidak mudah dan hasil yang agak lama.

Pada penelitian ini akan melihat kesesuaian antara *neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)*, *monocyte-lymphocyte ratio (MLR)*, *platelet-lymphocyte ratio (PLR)*, *Mean Platelet Volume – Platelet count (MPV/PC)* dengan kadar procalcitonin pada pasien yang terdiagnosis sepsis di RS wahidin Sudirohusodo.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka penulis tertarik untuk mengkaji lebih lanjut untuk melakukan penelitian dengan rumusan masalah bagaimana kesesuaian antara *NLR*, *PLR*, *MLR* dan *MPV/PC Ratio* dengan kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kesesuaian *NLR*, *PLR*, *MLR* dan *MPV/PC Ratio* terhadap kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis.

I.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui kesesuaian antara *NLR* dengan kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis.
- Untuk mengetahui kesesuaian antara *PLR* dengan kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis.
- Untuk mengetahui kesesuaian antara *MLR* dengan kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis.
- Untuk mengetahui kesesuaian antara *MPV/PC Ratio* dengan kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis.

1.4. Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kesesuaian *NLR*, *PLR*, *MLR* dan *MPV/PC Ratio* terhadap kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

I.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui kesesuaian *NLR*, *PLR*, *MLR* dan *MPV/PC Ratio* dengan kadar Prokalsitonin pada kondisi sepsis diharapkan dapat menjadi referensi dalam memprediksi, tatalaksana serta pengendalian terhadap kejadian Sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Sepsis

II.1.1. Definisi

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respon *host* yang berlebihan terhadap adanya suatu infeksi. Sepsis dan respons inflamasi yang terjadi dapat menyebabkan sindrom disfungsi organ multipel dan kematian.⁽¹⁾

Infeksi dan bakteremia merupakan bentuk awal infeksi yang dapat berkembang menjadi sepsis. Namun, tidak ada definisi formal dari akut sepsis. Meskipun demikian, meskipun kurangnya definisi, pemantauan mereka yang dicurigai mengalami sepsis sangat penting untuk pencegahannya.⁽¹⁾

Kriteria klinis sepsis: disfungsi organ didefinisikan sebagai peningkatan 2 poin atau lebih dalam skor *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*. Untuk pasien dengan infeksi, peningkatan 2 poin *SOFA* memberikan tingkat kematian keseluruhan sekitar 10%.⁽¹⁾

Pasien rawat jalan, Instalasi gawat darurat, dan rawat inap rumah sakit, Pasien dewasa dengan infeksi yang dicurigai dapat menjadi perburukan menuju ke sepsis, dapat dengan cepat diidentifikasi jika mereka memiliki setidaknya 2 dari kriteria klinis yang disebut quick-SOFA (Q-SOFA) yaitu, hipotensi (tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg), Status mental yang berubah GCS (*Glasgow coma scale*) kurang dari 15, Takipnea (laju napas lebih besar dari atau sama dengan 22).⁽⁷⁾

Standar diagnosis sepsis adalah pemeriksaan kultur darah yang memakan waktu relatif lama dan hasil positif hanya 26,6% dari semua pasien sepsis yang terdiagnosa.⁽³⁾

II.1.2 Patogenesis Sepsis

Ketika Patogen bakteri memasuki situs steril maka sel setempat dapat mendeteksi patogen dan memulai respons inang. Respons *host* dimulai ketika sel-sel imun bawaan, khususnya makrofag, mengenali dan mengikat komponen mikroba. Mengikat reseptor permukaan sel imun ke komponen mikroba memulai

serangkaian langkah yang menghasilkan fagositosis bakteri penyerang, pembunuhan bakteri, dan fagositosis puing-puing dari jaringan yang terluka. Proses-proses ini berhubungan dengan produksi dan pelepasan berbagai sitokin proinflamasi oleh makrofag, yang mengarah pada perekrutan sel-sel inflamasi tambahan, seperti leukosit. Respons ini sangat diatur oleh campuran mediator proinflamasi dan anti inflamasi. Ketika sejumlah bakteri menyerang, respons inang lokal umumnya cukup untuk membersihkan patogen. Hasil akhirnya adalah perbaikan dan penyembuhan jaringan.⁽¹³⁾

Sepsis terjadi ketika pelepasan mediator proinflamasi sebagai respons terhadap infeksi melebihi batas lingkungan setempat, yang mengarah ke respons yang lebih umum. Tidak jelas mengapa respons imun yang biasanya tetap terlokalisasi tetapi kadang-kadang menyebar di luar lingkungan lokal yang menyebabkan sepsis. Penyebabnya mungkin multifaktorial dan mungkin termasuk efek langsung dari invasi mikroorganisme atau produk toksiknya, pelepasan mediator proinflamasi dalam jumlah besar, dan aktivasi komplemen. Dalam konteks ini, respons antiinflamasi dapat mengurangi efek toksik dari respons inflamasi yang berlebihan, tetapi juga dapat membahayakan perlindungan inang yang efektif dari infeksi. Beberapa individu mungkin secara genetik rentan terkena sepsis.⁽¹³⁾

Darah tepi mengandung beberapa jenis sel yang berbeda, termasuk neutrofil, limfosit, dan monosit. Pada manusia normal, neutrofil adalah sel yang paling umum, yang merupakan lebih dari 50% sel di dalam darah. Neutrofil juga dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear karena nukleusnya mungkin memiliki banyak bentuk. Neutrofil dan makrofag dikenal sebagai sel fagositik.⁽¹⁴⁾

Meskipun pemahaman yang jelas tentang mekanisme inflamasi dan koagulasi yang dipicu selama tahap awal sepsis berat, tidak banyak yang diketahui tentang aspek seluler yang mendasari mekanisme yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi organ dan kematian. Cedera seluler yang luas dapat terjadi ketika respons imun menyebar di luar lokasi infeksi yang menyebabkan sepsis. Cedera seluler adalah prekursor disfungsi organ. Mekanisme yang tepat dari cedera seluler tidak dipahami, tetapi mekanisme yang diusulkan termasuk iskemia jaringan (oksigen yang relatif tidak cukup terhadap kebutuhan oksigen), cedera sitopatik (cedera sel

langsung oleh mediator proinflamasi dan / atau produk peradangan lainnya), dan laju apoptosis yang berubah (kematian sel terprogram). Mekanisme kegagalan organ dalam sepsis dapat berhubungan dengan penurunan pemanfaatan oksigen yang terkait dengan disfungsi mitokondria daripada atau di samping pengiriman oksigen yang buruk ke jaringan.⁽¹²⁾

Cedera seluler, disertai dengan pelepasan mediator proinflamasi dan antiinflamasi, sering berkembang menjadi disfungsi organ. Tidak ada sistem organ yang terlindungi dari konsekuensi sepsis. Mereka yang paling sering terlibat termasuk sirkulasi, paru-paru, saluran pencernaan, ginjal, dan sistem saraf.⁽¹²⁾

II.1.3 Biomarker Sepsis

Beberapa tahun belakangan ini, banyak penelitian dilakukan untuk mempelajari penggunaan biomarker dalam melakukan penentuan diagnosis, prognosis, tingkat keparahan, dan pemantauan kasus sepsis.⁽⁵⁾ Biomarker tersebut dapat memberikan akurasi dalam penilaian adanya bakteri dan perkembangan proses infeksi tersebut.⁽⁶⁾ Biomarker biologis memiliki peran dalam memfasilitasi diagnosis cepat kasus sepsis.⁽⁶⁾ Berfokus pada diagnosis sedini mungkin kasus sepsis menarik minat untuk mengidentifikasi biomarker yang dapat dimanfaatkan pada instalasi gawat darurat.⁽¹²⁾ Biomarker baru yang terkait pada pada kasus infeksi yang dapat menularkan telah dilakukan pengujian beberapa tahun terakhir tetapi hanya sedikit dari yang menjalani uji tes secara ketat dalam penerapan klinisnya.⁽⁶⁾ Terdapat beberapa biomarker baru yang di uji pada infeksi akut dengan penilaian diagnostik dan prognostik berbeda-beda (tabel1). Pada dewasa antara lain, the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), soluble urokinase-type plasminogen receptor (suPAR), proadrenomedullin (pro-ADM), and presepsin lebih diterima karena sensitifitas dan spesifisitasnya.⁽⁷⁾

Tabel 1. Biomarker Sepsis ⁽⁶⁾

Biomarker	Nilai Prognostik	Nilai Diagnostik	Sindrom/penyakit
Sepsis	Prognostik	Diagnostik	
CRP	Tidak	Ya	Sepsis
Prokalsitonin	Ya	Ya	Sepsis/Infeksi saluran napas/pneumonia

sTREM-1	Ya	Ya	Sepsis/pneumonia/meningitis
Pro-ADM	Ya	Tidak	Pneumonia
suPAR	Ya	Tidak	Sepsis/tuberculosis
Presepsin	Ya	Yes	SIRS/sepsis

Proses patofisiologi yang kompleks dari sepsis melibatkan infeksi dan respon inflamasi sistemik.⁽¹⁵⁾ Sejumlah penanda biokimia dan hematologi telah digunakan untuk menilai peradangan sistemik dalam pengaturan klinis, terutama penanda inflamasi tradisional seperti tingkat C-reactive protein (CRP), Tingkat sedimentasi eritrosit (LED), jumlah sel darah putih (WBC), dan tingkat prokalsitonin.⁽⁹⁾

II.2. Neutrofil

II.2.1. Definisi

Neutrofil (polymorphonuclear neutrophil/PMN) termasuk ke dalam leukosit polimorfonuklear, yang secara hematopoetik diturunkan dari sel yang menyediakan gambaran nukleus multilobus dan sangat granula intrasitoplasmik yang sangat berkembang (oleh karena itu istilah lainnya adalah granulosit. Leukosit polimorfonuklear memiliki suatu bagian penting dari sistem imunitas tubuh yang di dapat; respon sel terhadap organisme asing, antigen, atau kedua terprogram secara khusus dan tidak bergantung pada paparan partikel asing di waktu lampau.⁽¹⁶⁾

II.2.2 Fungsi Neutrofil

Adesi. Salah satu aspek penting respon inflamasi adalah kemampuan neutrofil untuk melekat pada endotel pembuluh darah dalam persiapan untuk bergerak ke dalam jaringan. Neutrofil yang terstimulasi juga memiliki kemampuan untuk melekat satu sama lain (agregasi homotipik), yang dapat membawa neutrofil mendekat kepada neutrofil yang telah melekat pada pembuluh darah atau mengkonsentrasikannya pada lokasi inflamasi.⁽¹⁶⁾

Diapedesis. Mekanisme neutrofil menembus pembuluh darah masih belum jelas sepenuhnya. Salah satu hipotesis memberikan gambaran bahwa neutrofil menembus pembuluh darah melalui pori-pori yang berada di dalam sel

endotel itu sendiri, tetapi neutrofil lebih umum menembus pembuluh darah melalui celah antara sel-sel endotel melalui *junction* sel.⁽¹⁶⁾

Fagositosis. Fagositosis neutrofil terhadap bakteri atau partikel lain yang ditemui memerlukan kontak langsung. Fagositosis dapat diaktivasi melalui proses pengenalan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) oleh neutrofil secara langsung, yang merupakan motif molekul yang ditemukan pada bakteri atau virus (tetapi tidak umum pada sel-sel mamalia).⁽¹⁶⁾

Degranulasi. Pada saat menemui target, neutrofil mengalami degranulasi, istilah yang menunjukkan dua keadaan yang berbeda. Vasikal dapat mengalami fusi dengan membran plasma, memuntahkan kontennya menuju ruang ekstra seluler, atau vesikel dapat mengalami fusi dengan vakuola fagositik untuk membentuk fagosom.⁽¹⁶⁾

Produksi mediator proinflamasi. Kemampuan neutrofil terstimulasi untuk membebaskan asam arakidonat memiliki dampak terhadap inflamasi akut. Meskipun asam arakidonat memiliki efek kemoatraktan intrinsik dan kemampuan stimulatori neutrofil, metabolik dari asam arakidonat sebenarnya lebih memiliki dampak terhadap inflamasi. Salah satu metabolit yang paling dikenal adalah leukotrin (LT). Neutrofil dapat memproduksi LTB₄, mediator yang sangat poten terhadap terjadinya kemoatraksi neutrofil. Jalur siklo-oksigenase (COX) merupakan jalur utama lain metabolisme asam arakidonat. Sitokin yang diproduksi oleh neutrofil diantaranya interleukin (IL)-8, IL-12, MIP-1 α dan β (CCL3 dan CCL4), growth-related oncogene- α (GRO- α), onkstatin M, monocyte chemotactic protein (MCP)-1, dan TGF- β .⁽¹⁶⁾

II.3. Limfosit

Sel-sel sistem imun berasal dari sel punca hematopoietik di dalam sumsum tulang. Turunan mieloid dan limfoid dipisahkan selama proses diferensiasi⁽¹⁷⁾. Limfosit merupakan sel utama pada sistem imun yang merupakan salah satu mekanisme pertahanan yang paling canggih dan komprehensif dalam sistem biologi.⁽¹⁸⁾

Terdapat tiga kelas besar limfosit – sel B, sel T dan sel natural killer (NK) – dan ketiganya memiliki jalur perkembangan yang berbeda.4

Pertumbuhan sel B dan terutama sel T dari sel punca pluripoten memerlukan diferensiasi yang berkelanjutan pada setiap tahapan perkembangan yang dimulai dari sumsum tulang dan berakhir pada timus (sel T) atau jaringan limfoid perifer (sel B).⁽¹⁹⁾

- Sel T

Sel T dihasilkan di dalam timus setelah proses migrasi protimosit dari sumsum tulang ke timus yang diikuti oleh sejumlah prekursor timosit. Lebih dari 95% timosit mati di dalam timus, tetapi sebagian kecil populasi yang berasal dari dalam timus adalah sel T CD4⁺ atau CD8⁺ dan memasuki sistem limfoid sebagai prekursor mentah (*naive*) yang dapat bertahan hidup selama beberapa tahun.⁽¹⁷⁾

- Sel B

Sebagian besar sel B dihasilkan dari dalam sumsum tulang belakang. Sel B matur yang baru memasuki sirkulasi limfoid, tetapi, jika dipicu oleh antigen di dalam aliran perifer, sejumlah sel akan kembali ke sumsum tulang sebagai sel plasma yang berumur panjang yang akan mensekresikan imunoglobulin. Limfosit B merupakan prekursor sel-sel yang memproduksi antibodi.⁽¹⁷⁾

- Sel NK

Sel NK nampaknya berkembang di dalam lingkungan sumsum tulang belakang. Sel ini mampu membunuh sel yang gagal mengekspresikan molekul *major histocompatibility complex (MHC) class I* pada permukaannya atau yang mengekspresikan molekul yang terkait stres seluler.⁽¹⁷⁾

II.4. Monosit

Monosit merupakan jenis leukosit yang sangat penting terhadap sistem imunitas bawaan yang memainkan peranan utama dalam mempertahankan pejamu dari patogen yang menginvasi. Diantara leukosit darah, sel fagositik mononuklear atau monosit merupakan suatu jenis sel dengan plastisitas untuk berkembang menjadi makrofag atau sel-sel

dendritik. Monosit berasal dari sumsum tulang dari sel punca pluripoten; sel prekursor langsung monosit adalah promonosit yang diturunkan dari monoblas. Setelah monosit dibentuk melalui pembelahan promonosit, monosit akan bertahan hanya dalam waktu yang singkat (kurang dari satu hari) pada kompartemen sumsum tulang. Ketika monosit memasuki sirkulasi, monosit akan terbagi ke *circulating pool* dan *marginating pool*. Monosit bertahan lebih lama pada sirkulasi, waktu paruh sekitar 71 hari.⁽²⁰⁾

II.5. Trombosit

Trombosit merupakan sel darah yang tidak bernukleus (diameter 2 – 4 μm) dengan fungsi yang beragam dan masa hidup yang singkat, bersirkulasi di dalam darah selama 7 – 10 hari pada manusia dan setelah itu akan dieliminasi di dalam lien dan hepar. Trombopoiesis (produksi trombosit) terjadi secara umum di sumsum tulang, dan didahului oleh diferensiasi sel punca hematopoietik menjadi megakariosit poliploid (diameter 50 – 100 μm), Trombopoiesis dijalankan oleh sejumlah faktor-faktor transkripsi, dengan sinyal balik negatif dari trombopoietin pada tahap akhir produksi platelet. Trombopoietin, yang diproduksi di dalam hepar, menstimulasi reseptor trombopoietin pada megakariosit untuk menginduksi pembentukan proplatelet melalui mekanisme yang diaktifkan ketika jumlah trombosit berkurang di dalam darah. Pada kondisi trombopoiesis reaktif, seperti saat inflamasi, IL-6 meningkatkan proses pembentukan proplatelet dengan meningkatkan kadar trombopoietin. Endotel vaskular secara terus menerus mencegah aktivasi platelet melalui sejumlah mekanisme, yang paling terkenal yakni melalui ektonukleotidase (yang mendegradasi ATP dan ADP), trombomodulin (yang menginaktivasi trombin), dan pelepasan prostaglandin I₂ (PGI₂ dikenal juga dengan prostasiklin) dan nitrik oksida.⁽²¹⁾

II.6. Prokalsitonin

Pada tahun 1990an para peneliti menemukan suatu protein baru yaitu prokalsitonin⁽⁶⁾ Prokalsitonin adalah prekursor dari kalsitonin, sebuah protein dari 116 asam amino, sebuah akut fase reaktan yang dilepaskan oleh sel-sel parenkimal termasuk didalamnya sel hati, sel ginjal, sel adiposity dan sel otot

yang digunakan secara luas sebagai penanda biologis dari infeksi bakteri yang memiliki spesifisitas yang baik pada infeksi bakteri berat.⁽⁶⁾ Prokalsitonin memiliki spesifitas yang baik pada infeksi bakteri yang berat pada pasien yang terduga sepsis dan bisa memisahkan infeksi dari kondisi inflamasi secara umum⁽²²⁾.

Pemeriksaan prokalsitonin adalah salah satu pemeriksaan yang dapat diandalkan untuk menentukan kondisi *systemic inflammatory respon syndrome* disebabkan pathogen atau non pathogen.⁽⁵⁾ Pada kondisi normal kadar prokalsitonin dalam darah sangat rendah. Pada sepsis, infeksi sistemik, dan kondisi inflamasi yang berat level dari prokalsitonin meningkat signifikan bersamaan dengan sitokin yang lain.⁽⁵⁾ Prokalsitonin diproduksi pada saat inflamasi berkaitan dengan produksi endotoxin bakteri dan sitokin proinflamasi (TNF, IL-6, IL-1B). Pelepasan prokalsitonin merupakan respon dari infeksi bakteri.⁽⁵⁾ Pada saat dilakukan pemeriksaan, prokalsitonin menunjukkan gambaran terbaik saat terjadi infeksi gram negatif.⁽²³⁾ Peningkatan prokalsitonin terlihat sangat jelas antara 6-12 jam setelah infeksi bakteri dan akan menurun setengahnya dalam waktu 24 jam jika infeksi yang terjadi dapat terkontrol oleh sistem immune tubuh atau penggunaan antibiotik.⁽²⁴⁾ Sangat berbeda yang terjadi bila infeksi virus dimana prokalsitonin mengalami penurunan kadar.⁽²⁵⁾

Pemeriksaan prokalsitonin dilakukan untuk membantu para klinisi untuk mendiagnosa infeksi bakteri dan memulai pemberian antibiotic, dan pemeriksaan ini paling sering diaplikasikan melalui pemeriksaan berkala untuk menghentikan terapi antibiotic.^(26,27)

Uzzan et.al. melihat dalam penelitiannya bahwa dalam mendiagnosis komplikasi infeksi oleh inflamasi sistemik lebih tinggi pada prokalsitonin dibanding CRP.⁽²⁸⁾ Prokalsitonin memiliki profil yang berbeda dibandingkan dengan marker-marker sepsis yang lain seperti CRP, laktat, dan beberapa sitokin proinflamasi (IL-6 dan IL-8). Saat ini prokalsitonin digunakan secara luas pada laboratorium klinis di eropa dan amerika dengan rekomendasi dari FDA untuk mengevaluasi faktor resiko dan tentu saja digunakan untuk

mendiagnosis dan monitoring sepsis. Prokalsitonin *cut-off* diatas 0,5 ng/ml yang mengindikasikan kemungkinan sepsis terjadi dua kali lipat.⁽⁶⁾

II.7. Mean Platelet Volume (MPV)

Meskipun rata-rata volume trombosit (*MPV*) berbanding terbalik dengan jumlah trombosit pada pasien sehat, implikasi klinis untuk hubungan antara *MPV* dan jumlah trombosit belum bisa diterapkan pada sepsis berat.⁽²⁹⁾ Mean Platelet Volume adalah gambaran yang akurat dari ukuran trombosit dan mencerminkan reaktivitas trombosit⁽³⁰⁾. Trombosit, dengan *MPV* lebih besar, menjadi lebih prothrombotik dan menyebabkan adhesi dan agregasi trombosit⁽³⁰⁾ Nilai *MPV* yang lebih tinggi mencerminkan kompensasi dari sumsum tulang akibat kerusakan platelet akibat stres, seperti yang terjadi selama sepsis⁽³¹⁾ Peningkatan pertukaran trombosit terkait dengan perubahan ukuran dan fungsi trombosit. Produksi trombosit dapat meningkat hingga 10 kali lipat dalam situasi yang membutuhkan kebutuhan lebih tinggi dalam 8 jam setelah timbulnya trombositopenia Selain itu, trombosit mengandung butiran sekretori, yang bekerja pada sistem koagulasi dan endotel vaskular untuk mempertahankan homeostasis.⁽³²⁾ Karena jumlah butiran bergantung pada ukuran trombosit, trombosit yang lebih besar mengandung lebih banyak butiran dan lebih reaktif .⁽³²⁾ Selain itu, Guclu et al. berpendapat bahwa koagulasi dan aktivasi trombosit dapat terjadi pada fase awal sepsis⁽³³⁾ Untuk memiliki luas permukaan yang lebih besar, trombosit berubah bentuk dari diskoid menjadi bulat selama aktivasi Perubahan ini juga dapat meningkatkan *MPV* selama fase awal sepsis.⁽³⁴⁾

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perubahan *MPV* diamati selama infeksi, sepsis, penyakit arteri koroner, penyakit serebrovaskular, trombosis arteri dan vena, dan gangguan inflamasi kronis. Di antara penanda yang diuji, *MPV* memiliki sensitivitas tertinggi (71%) dan CRP memiliki spesifisitas tertinggi (82%) untuk memprediksi bakteremia.⁽³⁴⁾

II.8. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)

Rasio neutrofil-limfosit merupakan hasil pembagian jumlah absolut neutrofil dibagi jumlah absolut limfosit⁽³⁵⁾. Pemeriksaan *NLR* sangat berguna untuk menilai inflamasi sistemik⁽³⁶⁾. Beberapa penelitian mengenai penyintas kanker menyarankan *NLR* sebagai prediktor yang signifikan secara umum pada pasien-pasien dengan keganasan⁽³⁷⁾. *NLR* adalah salah satu parameter yang sederhana pada pasien-pasien infeksi sistemik. Pada penelitian sebelumnya bahkan berpendapat bahwa *NLR* adalah assement yang sederhana dalam memprediksi bakterimia lebih baik dibandingkan marker infeksi konvensional⁽¹⁸⁾. Peningkatan *NLR* telah diteliti dimana didapatkan mean *NLR* yaitu 21,72 dengan sebaran antara 5,13- 48.⁽⁵⁾

Salah satu respon psikologis dari sistem imun tubuh terhadap inflmasi sistemik adalah peningkatan nilai neutrophil dan penurunan limfosit⁽³⁸⁾. Perubahan yang dinamis dan regulasi apoptosis sel terjadi selama kondisi inflamasi sistemik⁽³⁸⁾. Perlambatan apoptosis dari neutrophil akan memperpanjang masa hidup dari neutrophil itu sendiri dalam memetabolisasi substansi toxin⁽³⁸⁾. Disisi lain apoptosis dari limfosit akan mengurangi inflamasi⁽³⁹⁾. Aktivasi sitokin proinflamasi akan menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi organ⁽³⁸⁾. Apoptosis dari limfosit menghasilkan penekanan pada respon imun adaptif yang menyebabkan pasien lebih mudah mengalami infeksi nosokomial dan invasi mikoorganisme oportunistik yang berpotensi meningkatkan reaksi inflamasi sistemik⁽³⁹⁾.

II.9. Monocyte-Lymphocyte Ratio (MLR)

Perhitungan *MLR* dibagi menjadi jumlah monosit dibagi dengan jumlah limfosit yang diambil dari pemeriksaan darah rutin dengan *cut-off* level 0,665. Dimana *MLR* dapat memprediksi infeksi yang serius dengan sensitifitas 79,4% dan spesifitas 84,4%.⁽⁴⁰⁾

Monocyte-lymphocyte ratio secara umum digunakan untuk memprediksi penyintasan pada beberapa kondisi klinis. Nilai dari *MLR* sebelumnya dilaporkan pada pasien dengan squamous-cell carcinoma laring,

pasien dengan kanker paru, kanker gaster tipe lanjut dan multiple myeloma dengan transplantasi autolobus.(41,42)

Huang et.al. meneliti pada pasien-pasien GBS nilai *MLR* meningkat signifikan pada pasien-pasien GBS dibandingkan dengan kontrol, dan bisa menjadi marker yang berguna dalam membedakan GBS ringan dan GBS berat.(43) Pemeriksaan *MLR* juga digunakan secara bertahap untuk memprediksi prognosis dari penggunaan obat-obat kardiovaskular. **Fan et.al** melaporkan bahwa nilai *MLR* adalah faktor resiko independen dari penyakit jantung koroner. (44)

Literatur mengenai *MLR* masih terbatas. Sebuah studi melaporkan bahwa *MLR* memiliki potensi sebagai parameter yang memisahkan antara pasien demam kausa infeksi dengan kuasa noninfeksi pada saat masuk rumah sakit.(45) Mereka berkesimpulan bahwa *MLR* adalah parameter darah yang berguna untuk membedakan antara pasien yang diagnosa demam saat dirumah sakit dibandingkan parameter lain secara umum termasuk didalamnya WBC, Jumlah neutrophil, dan CRP.(45)

Dragan meneliti penggunaan *MLR* pada pasien-pasien *critical-ill* atau trauma yang diduga disebabkan oleh bakteri gram negatif yang memiliki nilai *MLR* yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang terinfeksi gram positif (11). Dibandingkan dengan *NLR*, *MLR* lebih superior untuk diperiksa dalam menilai severity dari infeksi *Klabsiella Pneumonie*.(40)

II.10. Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)

Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dihitung sebagai rasio trombosit terhadap jumlah limfosit (diperoleh dari yang sama sampel darah). Sebagai tambahan, *PLR* merupakan rasio, hal itu menyebabkan *PLR* relatif lebih stabil daripada parameter darah individual yang dapat dipengaruhi oleh beberapa variabel (misalnya dehidrasi, overhidrasi dan penanganan spesimen darah).⁽⁴⁶⁾ Rasio platelet limfosit lebih berhubungan dengan sepsis seperti yang ditunjukkan penelitian penelitian terdahulu dimana trombosit berkaitan erat dengan penyakit inflamasi.⁽⁴⁷⁾ Meskipun banyak penelitian yang memeriksa

parameter parameter dari pemeriksaan darah rutin terhadap kasus bakteremia, penelitian *PLR* ini jarang dilakukan.

PLR sering diteliti pada keganasan dan pasien-pasien non spesifik pada sebuah penelitian *NLR* dan *PLR* didapatkan naik signifikan pada pasien dengan rheumatoid arthritis, sedangkan pada penelitian lain, *PLR* lebih signifikan pada pasien-pasien hemodialisa yang mengalami inflamasi.^(48,49) Pada penelitian lain juga ditemukan nilai *PLR* dan *NLR* lebih tinggi secara statistik pada pasien dengan *chorn disease*⁽⁵⁰⁾

Pada sebuah penelitian terhadap semua parameter darah rutin pada pasien-pasien appendicitis akut, *NLR* dan jumlah limfosit adalah penanda yang lebih baik dan juga parameter yang penting dalam mendiagnosis appendisitis akut dengan *PLR* yang tinggi.⁽⁵¹⁾

II.11. Mean Platelet Volume-Platelet Count

Dalam menentukan rasio *MPV* terhadap jumlah trombosit menggunakan perhitungan nilai $\left\{ \frac{MPV \text{ value}}{\left(\frac{Platelet \text{ count}}{1000} \right)} \times 100 \right\}$.⁽³⁴⁾

Rasio *MPV* per *PC* sudah digunakan untuk mengevaluasi berbagai kondisi klinis termasuk didalamnya sebagai parameter baru untuk memprediksi prognosis pada pasien infark miokard.⁽⁵²⁾ Menarik dilihat Ketika *MPV/PV* secara statistik meningkat signifikan pada *Hepatoceluler carcinoma* dibandingkan pada pasien kontrol. Nilai rasio *MPV/PC* yang rendah bersifat independent dan bukan faktor prediktif yang tidak lazim digunakan untuk menilai survival dari *Non small cell lung cancer* tingkat lanjut.⁽⁵³⁾

Penelitian sebelumnya menilai superioritas dari rasio *MPV* per *PC* dibandingkan *MPV* itu sendiri pada non-STEMI dalam memprediksi angka kematian.⁽⁵²⁾ Nilai yang tinggi dari rasio *MPV/PC* pada faae akut sepsis berat berhubungan dengan tingkat kematian dalam 28 hari kemudian.⁽³⁴⁾