

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. Ulung 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	Tidak	Ya	Sepsis
CRP	Tidak	Ya	Sepsis/Infeksi saluran napas/pneumonia
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 *Klasiella 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⁾

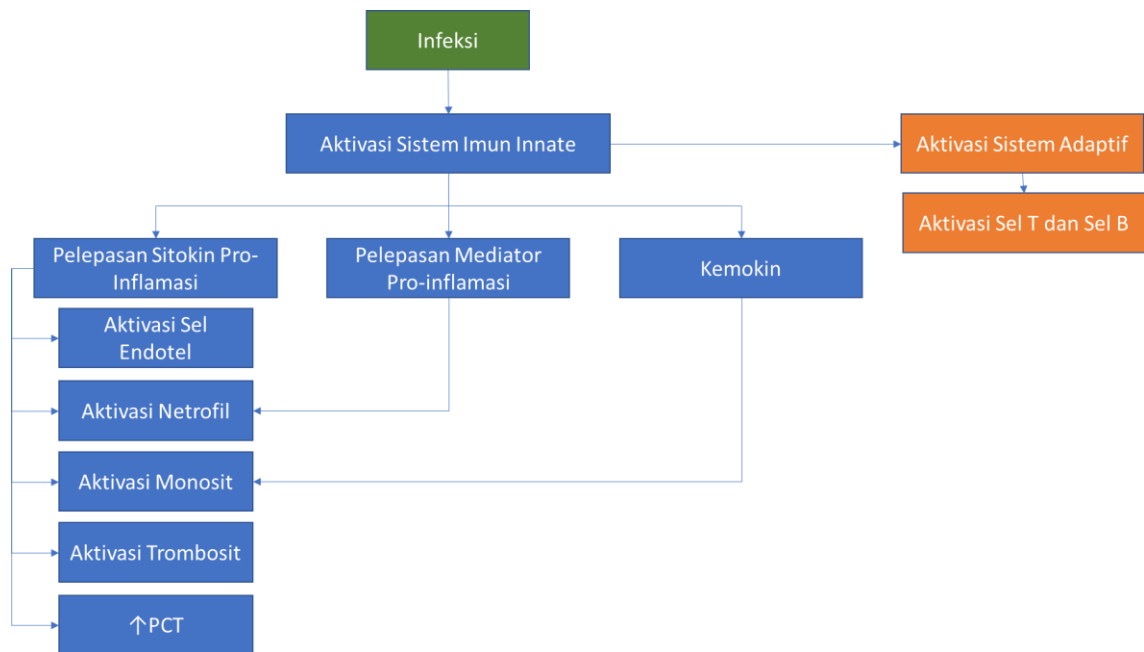
Rasio *MPV* per *PC* sudah digunakan untuk mengevaluasi berbagai kondisi klinis termasuk didalamnya sebagai parameter baru untuk memprediksi prognosis pada pasien infark miokard.⁽⁵²⁾ Menarik dilihat Ketika *MPV/PV* secara statistik meningkat signifikan pada *Hepatoceluler carcinoma* dibandingkan pada 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⁾

BAB III

KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN

III.1 Kerangka Teori



III.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini dirumuskan sebagai berikut :

- Nilai *NLR* sesuai terhadap kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis
- Nilai *PLR* sesuai terhadap kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis
- Nilai *MLR* sesuai terhadap kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis
- Nilai *MPV/PC Ratio* sesuai terhadap kadar prokalsitonin pada kondisi sepsis

BAB IV

METODE PENELITIAN

IV.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah observasional dengan rancangan *cross sectional*.

IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian dilakukan dimulai bulan Desember 2020 hingga jumlah sampel terpenuhi.

IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi : Semua pasien rawat inap dengan diagnosa sepsis di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo di Makassar yang dilihat dari data Rekam Medis

Sampel : Pasien terdiagnosa sepsis yang memiliki data yang sesuai dengan kriteri inklusi

Kriteria inklusi adalah :

- a. Usia > 18 tahun
- b. Memiliki data hasil laboratorium darah rutin dan prokalsitonin.

Kriteria Eksklusi :

- a. Pasien dengan diagnosa Keganasan
- b. Pasien dengan diagnosa autoimun
- c. Penyakit hati kronis

IV.4 Perkiraan Sampel Awal

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus:

$$n = \frac{NZ^2P(1-P)}{}$$

$$d^2(N-1) + Z^2 P (1-P)$$

Keterangan :

N = Perkiraan populasi penelitian 100

Z = Nilai standar deviasi normal (1.96)

P = Perkiraan proporsi atribut yang diteliti 0.500

d = tingkat ketelitian yang akan diteliti = 0.07

Dengan menggunakan rumus tersebut diperoleh jumlah sampel minimal 40 sampel.

IV.5 Metode Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive random sampling*, yaitu penderita yang memenuhi kriteria inklusi diikuti pada penelitian ini sampai jumlah sampel terpenuhi.

Pengukuran berupa uji univariat untuk menilai presentasi dan uji bivariat dengan menggunakan uji T Independent dan uji One-way Anova jika data terdistribusi normal, dan uji Mann-Whitney dan Uji Kruskal-Wallis jika data tidak terdistribusi normal.

IV.6 Bahan Penelitian dan Alat Penelitian

Bahan penelitian adalah hasil pemeriksaan darah lengkap yang tertera dalam laporan rekam medik pasien. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan dengan menggunakan alat Sysmex XP-300TM *Automated Hematology Analyzer* (Sysmex Corporation, Kobe, Jepang) yang menggunakan metode *flowcytometry*. Pemeriksaan prokalsitonin dilakukan dengan menggunakan alat VIDAS B-R-A-H-M-S PCT dengan metode pemeriksaan ELISA (enzim linked immunoserban assay).

IV.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar persetujuan dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi

IV.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

a. Sepsis

Definisi Operasional :

Sepsis adalah Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat respon *host* yang berlebihan terhadap adanya suatu infeksi.¹

Kriteria Objektif :

Pasien yang didiagnosa sepsis berdasarkan data hasil dari rekam medis yang tercatat terdiagnosa sepsis.

b. Rasio Neutrofil – Limfosit

Definisi Operasional : Perbandingan antara jumlah absolut neutrofil dibagi dengan nilai absolut Limfosit.

Kriteria objektif :

Neutrophil, nilai normal 52,0 – 75,0% ($10^3/\mu\text{L}$)

Limfosit, nilai normal: 20,0 – 40,0% ($10^3/\mu\text{L}$)

c. Rasio Monosit – Limfosit

Definisi Operasional : Perbandingan antara jumlah absolut monosit dibagi dengan jumlah limfosit.

Kriteria objektif :

Monosit, nilai normal 2,00 – 8,00% ($10^3/\mu\text{L}$)

Limfosit, nilai normal 20,0 – 40,0% ($10^3/\mu\text{L}$)

d. Rasio Platelet – Limfosit

Definisi Operasional : Perbandingan antara jumlah Platelet dibagi dengan jumlah absolut Limfosit.

Kriteria objektif :

Jumlah Platelet, nilai normal: 150 – 400 x $10^3/\mu\text{L}$

Limfosit, nilai normal : 20,0 – 40,0% ($10^3/\mu\text{L}$)

e. Rasio *Mean Platelet volume / Platelet Count*

Definisi Operasional : Perbandingan antara nilai *Mean Platelet Volume* dibagi dengan Jumlah Platelet (μL) per seribu dikali 100.

Kriteria objektif :

Mean Platelet Volume, nilai normal 6,50-11,0 fL

Jumlah platelet, nilai normal 150 – 400 x $10^3/\mu\text{L}$

f. Prokalsitonin

Definisi Operasional: Prokalsitonin adalah prekursor protein yang diproduksi dan stimulus proinflamasi di berbagai sel seperti monosit dan hepatosit, khususnya pada infeksi bakteri

Kriteria objektif: kadar prokalsitonin, nilai normal < 0,05ng/ml

g. Penyakit keganasan

Definisi Operasional :keganasan didefinisikan sebagai kanker baik solid maupun non solid

Kriteria objektif : seluruh tumor ganas solid dan keganasan sel darah

h. Penyakit autoimun

Definisi Operasional :Didefinisikan semua penyakit kekebalan tubuh menyerang diri sendiri atau hostnya sendiri.

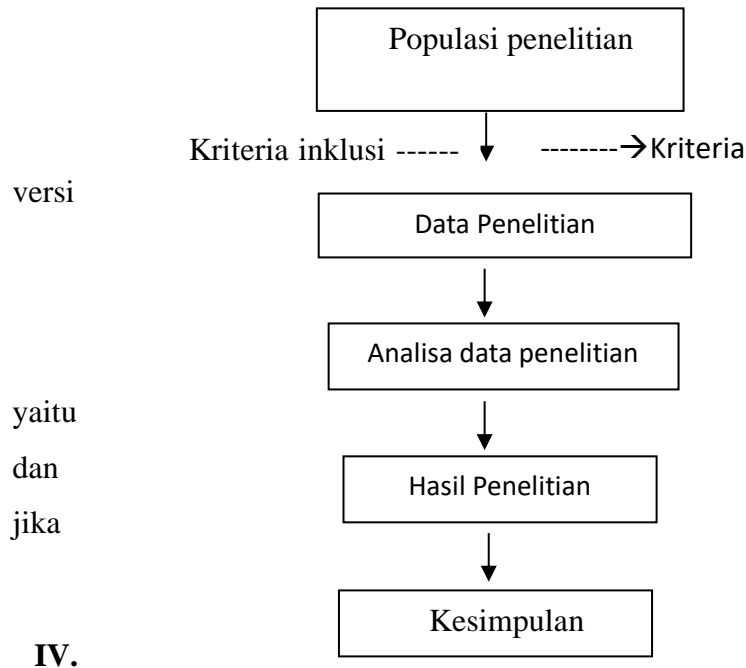
Kriteria objektif: Sistemik Lupus Eritematosus, Sindrom Steven Jhonson, Spondiloartropati Seronegatif (IBD dll), Hepatitis Autoimun, dan Penyakit Autoimun lainnya.

i. Penyakit hati kronis

Definisi Operasional : Didefinisikan sebagai penyakit yang menyebabkan perubahan parenkim hati yang lebih dari 6 bulan.

Kriteria objektif: Hepatitis, sirosis hepatis, Fatty liver dan penyakit kronis hati lainnya.

IV.9 Analisis Data



Data diolah dengan bantuan SPSS 22,0 for Windows, uji statistik yang digunakan uji Chi-Square uji signifikan $p < 0,05$.

10 Alur Penelitian

Secara diagram, prosedur tahap penelitian sebagai berikut :

BAB V
HASIL PENELITIAN

V.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian dilakukan di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo sejak Juni 2019 – Juli 2020. Sampel Penelitian ini adalah pasien rawat inap di RS Wahidin Sudirohusodo yang didiagnosa sebagai sepsis. Penelitian ini melibatkan 48 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi.

Pada tabel dibawah ini merupakan gambaran sebaran sampel penelitian berdasarkan karakteristik subjek penelitian Jenis kelamin dan umur :

Tabel 2. Gambaran Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Hasil
Umur (Tahun)	46,8±12,2
Jenis Kelamin (%Laki-laki/%Perempuan)	56,3/45,8
<i>Diff. Count</i>	
Leukosit (10 ³ /ul)	15,3± 9,01
Neutrofil (10 ³ /ul)	12,4820 ±7,39
Limfosit (10 ³ /ul)	1.3898±1,15

Monosit ($10^3/\text{ul}$)	1.1806 \pm 2,23
Trombosit ($10^3/\text{ul}$)	244,979 \pm 139,02
MPV	9.9479 \pm 1,37

Berdasarkan penelitian terhadap 48 pasien sepsis yang berumur 20-81 tahun, rerata umur (47,7 \pm 12,7). Jumlah sampel terdiri dari 26 laki-laki (54,2%) dan 22 perempuan (45,8%). Gambaran hasil darah rutin dengan nilai leukosit (rata-rata 15,3 \pm SD 9,01), dengan gambaran *differential count* yaitu: nilai neutrofil (rata-rata 12,482 \pm SD7,39), nilai limfosit (rata-rata 1.3898 \pm SD 1,15), nilai monosit (rata-rata 1.1806 \pm SD 2,23). Kemudian nilai trombosit yang kami temukan adalah (rata-rata 244,979 \pm SD 139,02), dan nilai *Mean Platelet Volume* (rata-rata 9.9479 \pm SD1,37).

Berdasarkan pemeriksaan darah yang dilakukan pada subjek penelitian dapat dilihat karakteristik hasil beberapa profil *blood count ratio* sederhana pada tabel dibawah ini :

Tabel 3. Statistik Deskriptif Variabel Penelitian (n=48)

Variables	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
<i>NLR</i>	0,318	20,356	10,745	5,341
<i>MLR</i>	0,028	6,365	0,858	0,987
<i>PLR</i>	39,431	807,598	242,904	175,887
<i>MPV/PC</i>	0,884	14,286	5,544	3,296
Prokalsitonin	0,11	200,00	26,849	51,145

Berdasarkan data tabel diatas menunjukkan bahwa pada variable *NLR* memiliki nilai minimum sebesar 0,318, nilai maksimum sebesar 20,356 dengan nilai rata-rata sebesar 10,745. Pada variable *MLR* memiliki nilai minimum sebesar 0,028, nilai maksimum sebesar 6,365 dengan nilai rata-rata sebesar 0,858. Pada variable *PLR* memiliki nilai minimum sebesar 39,431 nilai maksimum sebesar 807,598

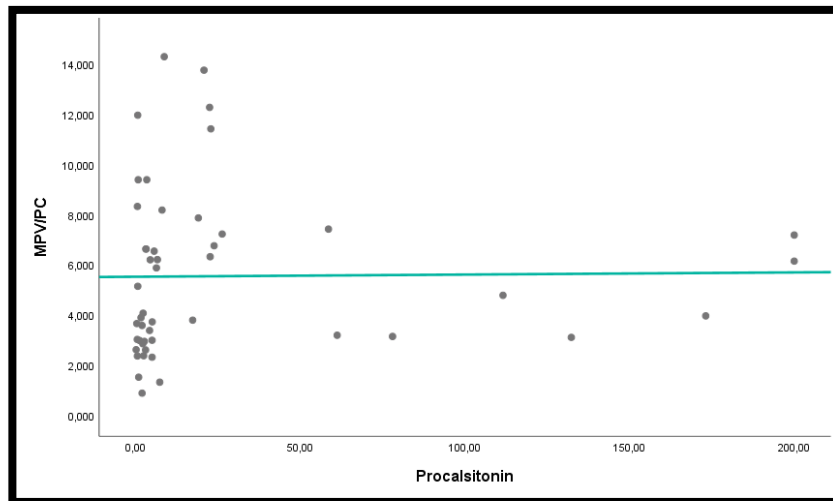
dengan nilai rata-rata sebesar 242,904. Pada variabel *MPV/PC* memiliki nilai minimum sebesar 0,884, nilai maksimum sebesar 14,286 dengan nilai rata-rata sebesar 5,544. Pada variabel prokalsitonin memiliki nilai minimum sebesar 0,11, nilai maksimum sebesar 200,00 dengan nilai rata-rata sebesar 26,849.

V.2 Korelasi Nilai *NLR*, *PLR*, *MLR*, *MPV/PC* dengan Prokalsitonin Pada Pasien yang Terdiagnosa Sepsis

Dibawah ini memperlihatkan kesesuaian antara nilai *NLR*, *MLR*, *PLR*, dan *MPV/PC* dengan kadar prokalsitonin yang terdiagnosa sepsis. (Tabel 4, Gambar 1).

Tabel 4. Korelasi *NLR*, *MLR*, *PLR*, *MPV/PC* dengan Prokalsitonin

Variabel	Statistik	Prokalsitonin
<i>NLR</i>	R	-0,078
	p	0,599
	n	48
<i>MLR</i>	R	-0,052
	p	0,726
	n	48
<i>PLR</i>	R	-0,179
	p	0,223
	n	48
<i>MPV/PC</i>	R	0,317
	p	0,028
	n	48



Gambar 1. Korelasi *MPV/PC* dengan Prokalsitonin

Berdasarkan hasil analisis tabel diatas, dapat disimpulkan bahwa tidak ada kesesuaian antara *NLR* dengan Prokalsitonin ($r=-0,078$ $p>0,05$), *MLR* dengan Prokalsitonin ($r=-0,052$ $p>0,05$), dan Hasil lainnya bahwa tidak terdapat kesesuaian antara *PLR* dengan Prokalsitonin ($r=-0,179$ $p>0,05$). Dan hasil terakhir bahwa terdapat kesesuaian yang signifikan yang bersifat positif antara *MPV/PC* dengan Prokalsitonin, dimana semakin tinggi *MPV/PC*, maka semakin tinggi Prokalsitonin ($r=0,317$ $p<0,001$).

BAB VI

PEMBAHASAN

VI.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini mencakup 48 pasien terdiagnosa sepsis dengan usia antara 19-81 tahun yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 26 orang (54,2%) dan wanita sebanyak 22 orang (45,8%).

VI.2 Korelasi Nilai *NLR*, *MLR*, *PLR*, *MPV/PLT* dengan Prokalsitonin pada Pasien yang Terdiagnosa Sepsis

Pada penelitian ini didapatkan hasil berupa tidak ada kesesuaian atau korelasi antara *NLR* dengan kadar prokalsitonin ($r=-0,078; p>0,05$). Hal ini serupa dengan **Jonathan** dimana melakukan penelitian serupa dengan hasil tidak terdapat korelasi antara *NLR* dan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis ($r=0,122; p>0,05$). Penelitian berbeda didapatkan oleh **Nurdani** di Surabaya menyatakan adanya korelasi yang kuat dan bermakna antara *NLR* dan kadar prokalsitonin ($r=0,68; P<0,01$) pada pasien sepsis.^(5,34)

Perbedaan hasil penelitian dapat disebabkan adanya perbedaan waktu pengambilan sample yang tidak dapat dipastikan dengan baik sehingga hasil pengukuran neutrofil, limfosit dan prokalsitonin dari sample pengambilan darah. Neutrofil akan meningkat dalam sirkulasi dan jaringan yang terinfeksi beberapa jam (7-10 jam) setelah endotoksin dilepaskan oleh mikroba dan bertahan beberapa hari dalam sirkulasi. Kadar prokalsitonin meningkat dalam waktu 2 jam setelah stimulasi bakteri yang mencapai puncaknya dalam waktu 12-48 jam dan mengalami penurunan setelahnya.⁽⁵⁰⁾

Perbedaan hasil *PCT* dan *NLR* dengan beberapa penelitian lain, disamping itu pengambilan sampel tanpa memperhatikan derajat penyakit sepsis dapat menjadi penyebab kurangnya korelasi *NLR* dan *PCT* dalam penelitian ini. Sensitivitas dan spesifitas yang rendah dari *NLR* mungkin menjadi alasan lain kurangnya korelasi antara *NLR* dan prokalsitonin walaupun pada sepsis keduanya sama-sama meningkat.⁽⁵⁾

Pada penelitian ini didapatkan hasil berupa tidak ada kesesuaian atau korelasi antara *MLR* dengan kadar prokalsitonin ($r=-0,052$; $p> 0,05$). Hasil penelitian **Djordjevic** melaporkan bahwa nilai *MLR*, meningkat pada pasien infeksi bakteri. Tetapi tidak ditemukan perbedaan bermakna terhadap nilai *MLR* antara pasien yang hidup dan mati pada sub-analisa penelitian ini lebih lanjut ⁽¹¹⁾. Sementara pada penelitian lain peningkatan kadar prokalsitonin ditemukan meningkat pada pasien dengan sepsis dengan derajat berat.⁽²²⁾ Tampak bahwa penelitian Djorjevic ini memperlihatkan ketidaksesuaian nilai *MLR* dan nilai procalcitonin ⁽¹¹⁾. Hasil dari peneliti yang lain, **Huang dkk** menyimpulkan bahwa *MLR* bukan penanda yang sesuai pada kasus infeksi pada paru, walaupun nilai *MLR* kesan meningkat.⁽⁴³⁾

Pada penelitian ini terdapat hasil tidak adanya kesesuaian atau korelasi antara antara nilai *PLR* dengan kadar Prokalsitonin ($r=-0,179$; $p>0,05$). Penelitian yang dilakukan menghubungkan antara nilai *PLR* dengan kadar prokalsitonin ini belum ada. Penelitian tentang *PLR* terhadap kasus sepsis oleh **Karina** sebagai uji diagnostik dan mengemukakan nilai *PLR* dapat digunakan untuk menentukan sepsis pada pasien dewasa dengan sensitivitas: 85,7% dan spesifisitas 86,7%.⁽⁵⁵⁾

Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya hubungan signifikan antar *PLR* dan sepsis ⁽⁵⁶⁾.

PLR tampak berhubungan dengan sepsis seperti ditunjukkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan hubungan trombosit pada kondisi inflamasi berat.⁽⁵⁷⁾

Beberapa penelitian menggunakan nilai referensi yang berbeda dengan *cut off* yang berbeda sehingga menghasilkan hasil yang berbeda. Nilai *PLR* ini dipengaruhi oleh umur, lingkungan, penyakit kardiovaskuler, dll sehingga perlu adanya referensi yang tetap dari nilai *cut off* utamanya berdasar dari factor lokal.⁽⁵⁸⁾

Penelitian ini juga mendapatkan hasil kesesuaian atau korelasi yang signifikan antara *MPV/PC* dengan *Prokalsitonin*, dimana semakin tinggi *MPV/PC* semakin tinggi *Prokalsitonin* ($r=0,317$; $p<0,001$). Pada penelitian

Jooyoung mendapatkan hasil *MPV/PC* yang meningkat pada pasien pneumonia meningkat seiring dengan kadar prokalsitonin.⁽⁵⁹⁾

Peneliti **Geun Ho Oh** menemukan nilai *MPV/PC* pada fase akut sepsis berat berhubungan dengan mortalitas pada hari ke-28.⁽³⁴⁾

Keunggulan dari penelitian ini adalah melihat empat parameter dari rasio dari komponen darah rutin dengan kesesuaian kadar prokalsitonin pada pasien sepsis.pada penelitian lain tidak melihat keempat hal tersebut secara bersama.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Penelitian ini penelitian desain retrospektif dengan jumlah pasien yang kecil. Penelitian ini dapat dikembangkan dengan desain prospektif, penelitian ini dikembangkan lebih spesifik berdasarkan jenis kuman, derajat keparahan sepsis, penyakit infeksi yang beragam dengan jumlah sampel yang lebih besar, serta rumah sakit yang terlibat lebih banyak.

BAB VII

PENUTUP

VII.1 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.

VII.2 Saran

Penelitian ini dapat dikembangkan dengan metode regresi, penelitian ini dikembangkan lebih spesifik berdasarkan jenis kuman, derajat keparahan sepsis, penyakit infeksi yang beragam dengan jumlah sampel yang lebih besar, serta rumah sakit yang terlibat lebih banyak. Saran untuk dapat diaplikasikan antara penegakan diagnose pengambilan sampel darah rutin serta pemeriksaan kadar prokalsitonin pada waktu yang bersamaan sehingga dapat memiliki nilai kesesuaian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801–10.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200–11.
3. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. *J Infect Dis*. 1997;176(6):1538–51.
4. Israr S, Hayat A, Ahmad TM, Majeed N, Naqvi SH, Tehseen S. COMPARISON OF PROCALCITONIN AND HEMATTOLOGICAL RATIOS IN CORD BLOOD AS EARLY PREDICTIVE MARKER OF NEONATAL SEPSIS. *Pak Armed Forces Med J*. 2020;70(3):824–9.
5. Jonathan J, Pradian E, Zulfariansyah A. Correlation between neutrophil-lymphocyte count ratio and procalcitonin in sepsis and septic shock. *Maj Kedokt Bdg*. 2019;51(3):165–71.
6. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *BioMed Res Int*. 2014;2014.
7. Colak A, Aksit MZ, Toprak B, Yılmaz N. Diagnostic values of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and procalcitonin in early diagnosis of bacteremia. *Turk J Biochem*. 2020;45(1):57–64.
8. Dupuy A-M, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles P-E, Chalumeau M, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I—currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):1–8.
9. Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):581–614.
10. Lee J-H, Yoon SY, Kim H-S, Lim CS. Characteristics of the mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio, and C-reactive protein compared to the procalcitonin level in pneumonia patients. *Platelets*. 2015;26(3):278–80.
11. Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):154–60.
12. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? *Mediators Inflamm*. 2018;2018.
13. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 2007 Oct 25;335(7625):879–83.

14. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011;6:19–48.
15. 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. *PLOS ONE.* 2017 Jul 20;12(7):e0181704.
16. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem.* 2017;50(16–17):956–8.
17. Vincent J-L. Emerging therapies for the treatment of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(4):411–6.
18. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O’Dell JR. Kelley and Firestein’s textbook of rheumatology e-book. Elsevier Health Sciences; 2016.
19. Moss P, Drayson M. Normal Lymphocytes and Non-Neoplastic Lymphocyte Disorders. *Postgrad Haematol.* 2015;278–302.
20. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PloS One.* 2012;7(10):e46561.
21. Alam R, Gorska M. 3. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):S476–85.
22. Karlmark K, Tacke F, Dunay I. Monocytes in health and disease—Minireview. *Eur J Microbiol Immunol.* 2012;2(2):97–102.
23. van der Meijden PE, Heemskerk JW. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166–79.
24. Jones G, Lowes J. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM Int J Med.* 1996;89(7):515–22.
25. Israr S, Hayat A, Ahmad TM, Majeed N, Naqvi SH, Tehseen S. COMPARISON OF PROCALCITONIN AND HEMATOLOGICAL RATIOS IN CORD BLOOD AS EARLY PREDICTIVE MARKER OF NEONATAL SEPSIS. *Pak Armed Forces Med J.* 2020;70(3):824–9.
26. Manian FA. Use of procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: proceed with caution. *Clin Infect Dis.* 2012;54(4):578–578.
27. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1996–2003.
28. Aydemir H, Piskin N, Akduman D, Kokturk F, Aktas E. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets.* 2015;26(4):331–5.
29. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;175(3):433–40.

30. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PloS One*. 2015;10(3):e0119437.
31. Lancé MD, Sloep M, Henskens YM, Marcus MA. Mean platelet volume as a diagnostic marker for cardiovascular disease: drawbacks of preanalytical conditions and measuring techniques. *Clin Appl Thromb*. 2012;18(6):561–8.
32. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci*. 2013;13(2):333–8.
33. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock Inj Inflamm Sepsis Lab Clin Approaches*. 2017 Mar 1;47(3):323–30.
34. Nurdani A, Hadi U, Arfijanto MV, Miftahussurur M. Neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin levels in sepsis patient. *New Armen Med J*. 2019;13(01):48–54.
35. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):1–6.
36. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):425–8.
37. Chen X, Yin Y, Zhang J. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med*. 2011;2(2):88.
38. Da Silva FP, Nizet V. Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis*. 2009;14(4):509–21.
39. Wang J, Lu X, Xu X, Zhang K, Gong H, Lv D, et al. Predictive role of monocyte-to-lymphocyte ratio in patients with *Klebsiella pneumoniae* infection: a single-center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38).
40. Huang Y, Liu A, Liang L, Jiang J, Luo H, Deng W, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol*. 2018;64:10–5.
41. Fan Z, Ji H, Li Y, Jian X, Li L, Liu T. Relationship between monocyte-to-lymphocyte ratio and coronary plaque vulnerability in patients with stable angina. *Biomark Med*. 2017;11(11):979–90.
42. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*. 2017;45(3):299–307.
43. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680–1.
44. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients

- with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(7):731–5.
45. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2013;17(3):391–6.
 46. Feng J-R, Qiu X, Wang F, Chen P-F, Gao Q, Peng Y-N, et al. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017.
 47. Ulukent SC, Sarici IS, Ulutas KT. All CBC parameters in diagnosis of acute appendicitis. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(6):11871–6.
 48. Azab B, Torbey E, Singh J, Akerman M, Khoueiry G, MCGinn Jr JT, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Platelets.* 2011;22(8):557–66.
 49. Cho J, Lee S, Uh Y, Lee J-H. Usefulness of mean platelet volume to platelet count ratio for predicting the risk of mortality in community-acquired pneumonia. *Arch Med Sci AMS.* 2020;16(6):1327.
 50. Arif SK, Rukka A, Wahyuni S. Comparison of neutrophils-lymphocytes ratio and procalcitonin parameters in sepsis patient treated in intensive care unit Dr. Wahidin Hospital, Makassar, Indonesia. *J Med Sci.* 2017;17(1):17–21.
 51. Nilasari K, Iskandar A. UJI DIAGNOSTIK PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO (*PLR*) PADA PASIEN SEPSIS DEWASA DI RUMAH SAKIT SAIFUL ANWAR MALANG. *CHMK Health J.* 2021;5(2):297–302.
 52. Zhang H, Chen J, Lan Q, Ma X, Zhang S. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2215–9.
 53. NI A. Reference Values of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Healthy Adults in North Central Nigeria: *J Blood Lymph.* 2016 Jan 1;6.
 54. Cho J, Lee S, Uh Y, Lee J-H. Usefulness of mean platelet volume to platelet count ratio for predicting the risk of mortality in community-acquired pneumonia. *Arch Med Sci AMS.* 2020;16(6):1327.

LAMPIRAN



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
Contact Person: dr. Aguslaim Bukhari, MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431



REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 716/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2020

Tanggal: 6 Nopember 2020

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH20080344		No Sponsor	
Peneliti Utama	dr. Said Umargono Sosrohandoyo		Sponsor	
Judul Peneliti	HUBUNGAN RASIO NEUTROPHIL-LIMFOSIT, RASIO MONOSIT-LIMFOSIT RATIO, RASIO PLATELET LIMFOSIT, RASIO MEAN PLATELET VOLUME - PLATELET COUNT TERHADAP KADAR PROKALSITONIN (PCT) PADA PASIEN SEPSIS			
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	2 Nopember 2020	
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	2 Nopember 2020	
Tempat Penelitian	RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar			
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal		Masa Berlaku	Frekuensi review lanjutan
			6 Nopember 2020 sampai 6 Nopember 2021	
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)		Tanda tangan 	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Aguslaim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)		Tanda tangan 	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

