

LAPORAN PENELITIAN

Uji Diagnostik Rasio Neutrofil-Limfosit dibanding dengan Procalcitonin sebagai Biomarker Infeksi Bakteri Pasien Sepsis

Agustina Br. Haloho¹, Fredi Heru Irwanto¹, Theodorus² Ryan Gusnaintin¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, ²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin, Palembang

Abstrak

Beberapa biomarker telah diteliti sebagai suatu prediktor infeksi bakteri, seperti *C-reactive protein*, hitung jenis neutrofil, hitung jenis limfosit dan *procalcitonin*. Rasio neutrofil limfosit dan *procalcitonin* dapat membantu untuk menentukan suatu bakteremia dan/atau sepsis, namun *procalcitonin* tidak dapat diaplikasikan di semua rumah sakit karena mahal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan rasio neutrofil-limfosit dibanding dengan pemeriksaan *procalcitonin* pada infeksi bakteri pasien sepsis. Uji diagnostik ini telah dilakukan di Ruang Unit Gawat Darurat dan HCU periode Januari–April 2017. Didapat sampel 35 pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan analisis univariat untuk menilai sensitifitas dan spesifitas ratio N/L dan *procalcitonin* menggunakan *ROC curve*. Nilai akurasi diukur dengan nilai Kappa. Dari 35 pasien sepsis didapatkan rata-rata usia 44 tahun, dengan perbandingan jenis kelamin pria dan wanita adalah 3:1 dimana 22 subjek (62,9%) adalah pasien syok sepsis dan 13 subjek (37,1%) adalah pasien sepsis. Penyebab sepsis terbanyak adalah infeksi intra abdomen sebanyak 15 orang (42,9%) diikuti *Community-Aquired Pneumonia* sebanyak 10 orang (28,6%). Rata-rata Skor SOFA pada pasien sepsis $7,11 \pm 3,056$ dengan rentang skor SOFA 2 sampai 14. Rata-rata ratio neutrofil/ limfosit $20,20 \pm 19,18$ dengan rentang ratio N/L 1,64–95, sedangkan rata-rata PCT $11,29 \pm 14,92$ dengan rentang 3,89 sampai 94,56 ng/mL. Titik potong rasio N/L 10,195 dengan sensitivitas 57,89%, spesifisitas 43,75%, *positive predictive value* (PPV) 0,550 dan *negative predictive value* (NPV) 0,467. Rasio neutrofil-limfosit dibanding dengan pemeriksaan *procalcitonin* pada infeksi bakteri pasien sepsis pada penelitian memiliki sensitivitas 57,89% dan spesifisitas 43,75%.

Kata Kunci: Procalcitonin, Rasio Neutrofil-Limfosit, Sepsis, Sensitivitas, Spesifisitas, Uji diagnostik

Diagnostic Test Using Neutrophil-Lymphocyte Ratio Compared with Procalcitonin As A Biomarker of Bacterial Infection in Sepsis Patient

Abstract

Some biomarkers have been investigated as a predictor value of bacterial infections, such as C-reactive protein, neutrophil count, lymphocyte count and procalcitonin level. The neutrophil-lymphocytes ratio and procalcitonin level may be helpful in determining a bacteremia and / or sepsis, but procalcitonin is not applicable in all hospitals due to the high costs. This study was aimed to determine the sensitivity and specificity of neutrophil-lymphocyte ratio compared with procalcitonin level of bacterial infection in sepsis patients. Diagnostic test has been performed in the Emergency Room and High Care Unit from January to April 2017. A samples of 35 sepsis patients have meet the inclusion and exclusion criteria. The value of sensitivity and specificity will be cut off in order to know the of N / L ratio and procalcitonin using ROC curve. Value of accuracy is measured by Kappa value. Among 35 of sepsis patients, mean age was approximately 44 years, with male and female sex ratio of 3:1, where 22 subjects (62.9%) were septic shock patients and 13 subjects (37.1%) were sepsis patients. The main cause of sepsis was intra-abdominal infection as many as 15 patients (42.9%) followed by Community-Aquired Pneumonia as many as 10 patients (28.6%). Mean score of SOFA in sepsis patient was $7,11 \pm 3,056$ with range of SOFA score 2 to 14. Mean ratio of neutrophil / lymphocyte was $20,20 \pm 19,18$ with ratio of N/L 1,64 to 95, mean procalcitonin was $11,29 \pm 14,92$ with procalcitonin range 3.89 to 94.56 ng / mL. N / L ratio of 10,195 with sensitivity 57,89%, specificity 43,75%, positive predictive value (PPV) 0,550 and negative predictive value (NPV) 0,467. Neutrophils-lymphocytes ratio compared with procalcitonin level in bacterial infection of sepsis patients in RSMH Palembang has a sensitivity of 57.89% and a specificity of 43.75%.

Key words: Diagnostic test, Neutrophil-lymphocyte, Procalcitonin, Sepsis, Sensitivity, Specificity

Pendahuluan

Sepsis dan sepsis berat merupakan penyebab mayor dari morbiditas dan mortalitas. Identifikasi dini dari patogen pada sepsis sangat berperan terhadap penanganan yang adekuat, dimana tatalaksana yang tepat secara dini sangat berkaitan dengan penurunan angka mortalitas. Sebaliknya, keterlambatan diagnosis dan tatalaksana dari sepsis akan mengakibatkan perburukan yang cepat ke arah gagal sirkulasi, disfungsi organ multipel dan bahkan kematian. Maka dari itu adanya penanda yang spesifik dan alat diagnostik molekular perlu dikembangkan untuk mempercepat penanganan klinis dari sepsis.¹

Angka kejadian sepsis masih cukup tinggi. Seorang peneliti menyatakan bahwa secara global diperkirakan pada tahun 2013 terdapat sekitar 20–30 juta pasien sepsis tiap tahunnya. Insidennya akan meningkat dari 1.060.052 kasus pada tahun 2003 hingga 1.129.816 pada tahun 2013 dengan penambahan pertahun 0,66%.²

Beberapa penelitian menunjukan biomarker dapat digunakan suatu prediktor terhadap infeksi bakteri, seperti *C-reactive* protein, hitung jenis neutrofil, hitung jenis limfosit dan PCT. Dua biomarker yang paling umum digunakan pada diagnostik dan mengarahkan intervensi terapi adalah PCT dan *C-Reactive* protein (CRP). CRP memiliki kerja yang lambat dan mencapai nilai maksimal setelah 48 jam. Penelitian yang dilakukan seorang peneliti menyatakan bahwa procalcitonin dianggap lebih akurat dalam menentukan prognosis pada infeksi bakteri berat dibanding marker yang lain seperti CRP ataupun laju endap darah (LED).^{3–5}

Peningkatan kadar serum CRP dihubungkan dengan adanya bakteri didalam darah baik pada pasien infeksi diluar rumah sakit maupun infeksi nosokomial. Namun parameter CRP belum dapat dipercaya secara luas sebagai biomarker yang tepat. Parameter procalcitonin pada tahun-tahun terakhir ini lebih superior (AUC 0,952) dalam penggunaannya sebagai biomarker menjadi prediktor etiologi infeksi bakteri.^{6,7}

Walaupun biomarker baru telah diteliti (PCT dan pro-adrenomedulin), Implementasi di lapangan dikaitkan dengan biaya dan tidak dapat dilakukannya pemeriksaan terhadap

biomarker tersebut oleh beberapa laboratorium klinik. Data eksperimental menunjukkan bahwa limfositopenia pada sepsis dihubungkan dengan tingkat luaran pada pasien sepsis. Leukosit berperan penting dalam respons inflamasi sistemik (infeksi berat, trauma, syok). Respons imun terhadap endotoksin telah ditemukan dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Differensial hitung jenis leukosit dapat dengan mudah dihitung dan parameter yang dapat dipercaya sebagai indeks keparahan sepsis. Sebuah penelitian mendapatkan penurunan jumlah hitung limfosit dan peningkatan neutrofil setelah 4–6 jam terpapar endotoksinemia pada sukarelawan yang sehat.⁸

Pada suatu studi dilaporkan bahwa peranan rasio neutrofil-limfosit ini berguna dan lebih baik dibanding dengan CRP dalam membedakan mikroorganisme penyebab pneumonia komunitas apakah disebabkan oleh bakteri atau TB paru. Seorang peneliti telah mendokumentasikan rasio neutrofil-limfosit sebagai parameter yang mudah untuk mengukur keparahan dari 90 pasien sepsis. Seorang peneliti menggunakan rasio neutrofil-limfosit sebagai parameter yang berguna untuk memprediksi adanya bakteremia pada pasien-pasien di ICU. Sebuah penelitian mengemukakan bahwa rasio neutrofil-limfosit dapat berperan sebagai biomarker untuk bakteremia dan sepsis berat di unit gawat darurat.^{9–12} Sebuah penelitian pada studinya tentang rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker infeksi bakteri pada 45 pasien yang positif infeksi bakteri dari kultur mikrobiologi didapatkan nilai median rasio neutrofil limfosit 11,73 pada infeksi bakteri, 2,86 pada pasien dengan infeksi virus dan 1,86 pada dewasa sehat, dengan nilai *cut-off* 6,2 dan nilai AUC 0,971 sebagai prediktor infeksi bakteri dan 0,956 untuk membedakan bakteri dan infeksi virus.¹³

Seorang peneliti melakukan studi secara retrospektif terhadap 1.468 pasien dengan suspek bakteremia dan sepsis untuk menentukan nilai *cut-off* rasio neutrofil limfosit dengan membandingkannya terhadap nilai PCT. Pasien dikelompokkan berdasarkan kadar procalcitonin yaitu: kadar <0,05 ng/mL (kelompok sehat), 0,05–0,5 ng/mL (kelompok infeksi lokal), 0,5–2 ng/mL (kelompok infeksi sistemik), 2–10 ng/mL

(kelompok sepsis), dan >10 ng/mL (kelompok syok sepsis). Mereka menemukan bahwa rasio neutrofil limfosit dan PCT dapat membantu untuk menentukan suatu bakteremia dan/atau sepsis. Namun, PCT tidak dapat diaplikasikan di semua rumah sakit oleh karena keterbatasan sarana dan biaya. Selanjutnya rasio neutrofil limfosit diharapkan dapat digunakan sebagai penanda baru bagi bakteremia dan/atau sepsis.¹⁴

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan desain uji diagnostik. Penelitian ini dilakukan di ruang unit gawat darurat dan *high care unit* (HCU) RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari bulan Januari 2017–April 2017. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien sepsis yang masuk ke Unit Gawat Darurat (UGD) atau yang dirawat di HCU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan telah diberi penjelasan mengenai penelitian dan bersedia ikut serta dalam penelitian (*informed consent*) dengan kriteria inklusi adalah semua pasien yang memenuhi kriteria diagnosis sepsis yang berusia 17–65 tahun. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan gangguan sistem imun, infeksi jamur, luka bakar, penyakit keganasan, penyakit tropikal (seperti malaria, dengue, leptospira, rickettsia) dan syok kardiogenik, pasien dengan penyakit gagal ginjal kronis dengan hemodialisa, pasien yang mengonsumsi steroid jangka panjang (>1 minggu) dan pasien yang ditransfer dari bangsal atau ICU Rumah Sakit lain.

Cara kerja dan teknik pengumpulan data meliputi semua pasien terdiagnosis sepsis/syok sepsis di IGD dan HCU yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian menyetujui serta menandatangani *informed consent*, Identifikasi (nama, usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan dan alamat) Pemeriksaan fisik seperti kesadaran, tekanan darah, laju napas, suhu dan gangguan fungsi organ spesifik (jantung, paru, abdomen dan ekstremitas) Pemeriksaan penunjang sesuai indikasi dan *standard operating procedure* (SOP) rumah sakit untuk membuktikan adanya syok sepsis.

Diagnosis sepsis/syok sepsis ditentukan oleh peneliti dan/atau residen anesthesiologi dan terapi intensif di UGD dan HCU semester 4–8. Data

untuk rasio neutrofil-limfosit dilihat dari hasil laboratorium klinik pada pasien sepsis pada hari ke-1.

Data untuk PCT dapat dilihat dari hasil laboratorium klinik pada pasien sepsis pada pasien sepsis pada hari ke-1 pengambilan sampel darah dilakukan dari vena mediana cubiti atau dari *central venous cateter* dan terlebih dahulu dilakukan tindakan anti septik dengan alkohol 70% dan dibiarkan kering. Pengambilan darah sebanyak 6mL dilakukan dengan menggunakan *disposable syringe* 10 mL yang dibagi atas 2 bagian. Bagian pertama dan kedua diambil sebanyak 3mL darah dengan tabung antikoagulan EDTA. Pasien diambil dalam posisi berbaring. Pemeriksaan laboratorium darah lengkap dilakukan di lab RSMH. Pemeriksaan laboratorium PCT dilakukan di lab Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Data yang didapatkan kemudian dianalisis dengan menggunakan MED Statistik.

Hasil

Penelitian dalam bentuk uji diagnostik untuk mengetahui sensitivitas dan spesivitas pemeriksaan rasio neutrofil-limfosit dibanding dengan pemeriksaan PCT pada infeksi bakteri sepsis telah dilakukan di ruang UGD dan HCU RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari–April 2017. Didapatkan sampel sebanyak 35 pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi pasien-pasien di ICU. Lalu suatu penelitian mengemukakan bahwa rasio neutrofil-limfosit dapat berperan sebagai biomarker untuk bakteremia dan sepsis berat di unit gawat darurat.^{9–12}

Seorang peneliti pada studinya tentang rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker infeksi bakteri pada 45 pasien yang positif infeksi bakteri dari kultur mikrobiologi didapatkan nilai median rasio neutrofil limfosit 11,73 pada infeksi bakteri, 2,86 pada pasien dengan infeksi virus dan 1,86 pada dewasa sehat, dengan nilai *cut-off* 6,2 dan nilai AUC 0,971 sebagai prediktor infeksi bakteri dan 0,956 untuk membedakan bakteri dan infeksi virus.¹³

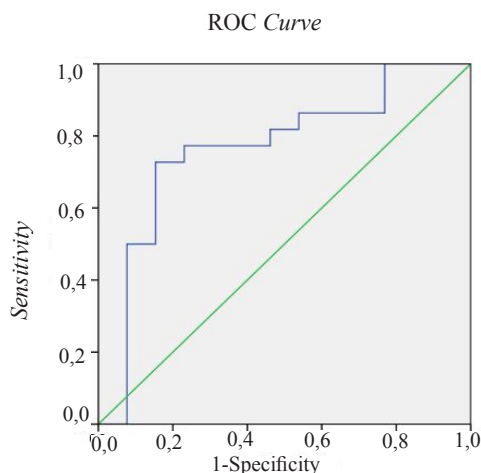
Seorang peneliti melakukan studi secara retrospektif terhadap 1468 pasien dengan

Tabel 1 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

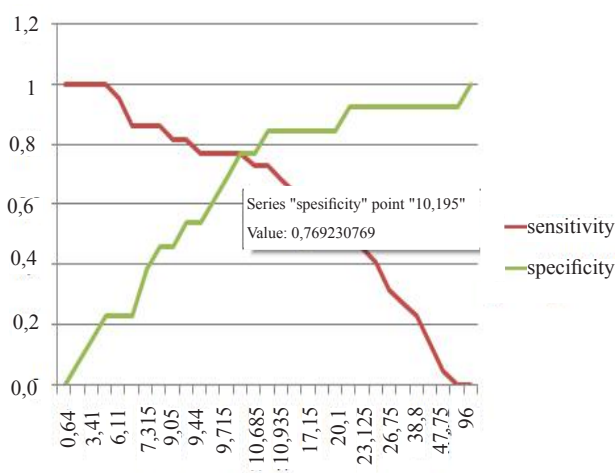
Karakteristik	N = 30
Usia, tahun, rata-rata±simpangan baku	44,48±16,12
Jenis kelamin n (%)	
Perempuan	9 (25,7%)
Laki-laki	26 (74,3%)
Pendidikan n (%)	
SD	1 (2,9%)
SMP	1 (2,9%)
SMA	30 (85,7%)
Sarjana	3 (8,6%)
Pekerjaan n (%)	
Ibu rumah tangga	6 (17,1%)
Pegawai negeri sipil	2 (5,7%)
Swasta	3 (8,6%)
Buruh	5 (14,3%)
Pedagang	5 (14,3%)
Mahasiswa/pelajar	5 (14,3%)
Pensiunan	3 (8,6%)
Petani	6(17,1%)

suspek bakteremia dan sepsis untuk menentukan nilai *cut-off* rasio neutrofil-limfosit dengan membandingkannya terhadap nilai procalcitonin. Pasien dikelompokkan berdasarkan kadar PCT yaitu: kadar <0,05ng/mL (kelompok sehat), 0,05–0,5 ng/mL (kelompok infeksi lokal), 0,5–2 ng/

mL (kelompok infeksi sistemik), 2–10 ng/mL (kelompok sepsis), dan >10 ng/mL (Kelompok syok sepsis). Mereka menemukan bahwa rasio neutrofil limfosit dan PCT dapat membantu untuk menentukan suatu bakteremia dan/atau sepsis. Namun, procalcitonin tidak dapat diaplikasikan



Gambar 1 Kurva ROC Rasio Neutrofil Limfosit Pasien Sepsis



Gambar 2 Kurva perpotongan sensitivitas, Spesifisitas dan Rasio Neutrofil Limfosit

Tabel 2 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Karakteristik	n=30
Diagnosa Sepsis	n(%)
Syok Sepsis	22(62,9%)
Sepsis	13 (37,1%)
Penyebab Sepsis	n (%)
Infeksi Intra Abdomen	15 (42,9%)
Gangren Pedis	4 (11,4%)
CAP	10 (28,6%)
<i>Infected Wound</i>	2(5,7%)
<i>Crush Injury</i>	1 (2,9%)
Selulitis	1 (2,9%)
Meningoencephalitis	1 (2,9%)
Abses Leher Dalam	1 (2,9%)
Skor SOFA, rata-rata± SD (min-max)	7,11±3,056 (2–14)
Rasio neutrofil-limfosit, rata-rata±SD (min-max)	20,20±19,18 (1,64–95)
PCT, ng/mL, rata-rata±SD (min-max)	11,29±14,92 (3,89–9,456)

Tabel 3 Uji Diagnostik Rasio Neutrofil-Limfosit dan Procalcitonin

		Procalcitonin		Total
		≥7,945	<7,945	
Ratio neutrofil-limfosit	≥ 10,195	11	9	20
	< 10,195	8	7	15
Total		19	16	35

di semua rumah sakit oleh karena keterbatasan sarana dan biaya.

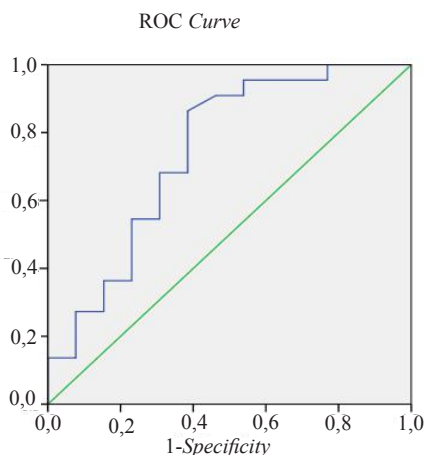
Selanjutnya rasio neutrofil limfosit diharapkan dapat digunakan sebagai penanda baru bagi bakteremia dan/atau sepsis.¹⁴ Pada penelitian ini kadar PCT dan rasio neutrofil limfosit diperiksa kemudian masing-masing hasil pemeriksaan di analisis dengan kurva *receiver operating curve* (ROC) untuk mencari titik potong (*cut off point*) sehingga didapatkan nilai sensitivitas dan spesifitas. Penentuan titik potong rasio neutrofil-limfosit, dilakukan dengan membuat kurva antara sensitivitas, spesifitas dan rasio neutrofil limfosit.

Gambar 2 merupakan kurva titik potong rasio neutrofil limfosit. Dari gambar tersebut didapat nilai yang memiliki sensitivitas dan spesifitas paling baik adalah pada nilai 10,95. Berdasarkan tabel 3 maka perbandingan kedua pemeriksaan

diatas mempunyai sensitivitas 57,89%, spesifitas 43,75%, *positive predictive value* (PPV) 0,550 dan *negative predictive value* (NPV) 0,467. Akurasi pemeriksaan rasio neutrofil-limfosit dengan kadar PCT pada pasien sepsis adalah 0,514 yang berarti derajat kesesuaian pengukuran (reliabilitas) adalah sedang.

Pembahasan

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa, disebabkan oleh disregulasi respons *host* terhadap infeksi, dan mekanisme patobiologinya pun lebih kompleks dibanding dengan infeksi. Mencari faktor penyebab merupakan hal yang sangat penting dalam penanganan kasus pasien dengan sepsis baik di ruang rawat inap maupun di ruang rawat intensif. Hal tersebut menjadi penting mengingat prevalensi (peningkatan



Gambar 3 Kurva ROC Kadar PCT Pasien Sepsis



Gambar 4 Kurva perpotongan sensitivitas spesifisitas dan kadar PCT

sebesar 9% per tahun sejak tahun 2000) dan mortalitas yang tinggi dari sepsis. Infeksi bakteri memiliki dominasi faktor penyebab sepsis dan diperlukan identifikasi dini berupa biomarker dibandingkan menunggu hasil konfirmasi kultur mikroorganisme dalam pemberian antibiotik.

Kultur mikrobiologi merupakan metode definitif dalam konfirmasi adanya infeksi bakteri. Namun dikarenakan memerlukan waktu dan dipengaruhi oleh beberapa faktor (riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, kesalahan dalam teknis pengambilan sampel kultur). PCT saat ini menjadi parameter baku emas untuk memprediksi infeksi bakteri pada pasien sepsis. Biomarker yang ideal untuk mendiagnosa infeksi bakteri harusnya cepat, mudah dilakukan pengukuran, dan harga yang terjangkau serta tentunya dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Sampai saat ini belum ada biomarker yang dapat memenuhi seluruh persyaratan menjadi biomarker yang ideal.

Pada penelitian ini pasien sepsis memiliki rata-rata usia $44,48 \pm 16,12$ (rentang usia 18–65 tahun), dengan proporsi jenis kelamin laki-laki sebanyak 26 pasien (74,3%) sedangkan perempuan sebanyak 9 pasien (25,7%). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian pada tahun 2012, dimana didapatkan rata-rata usia penderita sepsis sebesar $47,27 \pm 13,50$ tahun (rentang usia 18–80 tahun) namun pada penelitian proporsi jenis kelamin hampir sama banyak.⁶⁶ Sedangkan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat

pada tahun 1979–2000 mengenai epidemiologi sepsis mendapatkan bahwa rata-rata usia untuk pasien sepsis jenis kelamin perempuan 62,1 tahun dan untuk laki-laki 56,9 tahun dengan jumlah penderita laki-laki yang lebih banyak.⁶⁷

Penelitian yang dilakukan pada tahun 2015 menunjukkan hasil pasien sepsis dengan jenis kelamin perempuan (54,3%) sedikit lebih banyak dibanding dengan pasien dengan jenis kelamin laki-laki (45,7%). Beberapa penelitian dilakukan terkait hubungan jenis kelamin dengan sepsis mendapatkan bahwa laki-laki lebih rentan terkena sepsis. Laki-laki cenderung mengalami infeksi di paru, sedangkan perempuan cenderung mengalami infeksi saluran kencing dimana penyebab tersering untuk sepsis ialah infeksi paru. Hasil ini juga sejalan dengan penyebab sepsis pada penelitian ini yang mayoritas disebabkan oleh infeksi intra-abdomen (42,9) dan *community-acquired pneumonia* (28,6%).⁶⁸

Pelepasan mediator-mediator inflamasi merupakan kunci dalam patogenesis terjadinya sepsis. Bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif akan merangsang berbagai mediator proinflamasi, meliputi sitokin, hormon, dan lain-lain. Beberapa biomarker telah diteliti sebagai suatu prediktor terhadap infeksi bakteri, seperti CRP, hitung jenis neutrofil, hitung jenis limfosit dan PCT. Salah satu biomarker yang paling umum digunakan pada diagnostik dan mengarahkan intervensi terapi adalah PCT. Penelitian yang dilakukan seorang peneliti menyatakan bahwa

procalcitonin dianggap lebih akurat dalam menentukan prognosis pada infeksi bakteri berat dibanding marker yang lain seperti CRP ataupun laju endap darah (LED).³⁻⁵

Procalcitonin (PCT) pertama kali dikenali dari sel karsinoma medula tiroid. Terdiri atas 116 asam amino dengan berat molekul 13 kDa protein, yang disandi oleh gen CALC-1 di rantai pendek kromosom 11. PCT dan dihasilkan dalam sel-sel C kelenjar tiroid sebagai prohormon calcitonin. Secara normal, semua PCT dipecah di dalam tiroid menjadi calcitonin. Kepekatan serum PCT sangat rendah pada orang sehat yaitu <0,1 ng/mL.¹⁷

Pada penelitian ini rata-rata procalcitonin pasien sepsis sebesar 11,29±14,92 dengan rentang procalcitonin 3,89 sampai 94,56 ng/mL. Rata-rata kadar procalcitonin ini sedikit lebih rendah dibanding dengan rata-rata PCT pada penelitian pada tahun 2012 yaitu sebesar 18,44±27,60 ng/mL.

Selain PCT biomarker yang telah diteliti sebagai suatu prediktor terhadap infeksi bakteri adalah hitung jenis neutrofil dan hitung jenis limfosit. Data eksperimen menunjukkan bahwa limfositopenia pada sepsis dihubungkan dengan tingkat luaran pada pasien sepsis. Leukosit berperan penting dalam respons inflamasi sistemik (infeksi berat, trauma, syok). Respons imun terhadap endotoksin telah ditemukan dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Differensial hitung jenis leukosit dapat dengan mudah dihitung dan parameter yang dapat dipercaya sebagai indeks keparahan sepsis.⁸

Neutrofilia umumnya diikuti suatu keadaan limfositopenia dan dihubungkan sebagai prediktor bakteremia yang baik seperti studi kasus emergensi yang dilakukan oleh seorang peneliti tahun 2004. Dalam keadaan sepsis dan syok sepsis terjadi suatu proses marginasi atau redistribusi sel limfosit ke dalam sistem limfatik dan proses apoptosis limfosit yang sangat cepat. Apoptosis limfosit merupakan karakteristik dominan adanya sepsis dan keadaan ini terus menerus terjadi pada keadaan endotoksinemia. Pada pasien dengan syok sepsis, apoptosis limfosit sangat cepat terjadi, dan berujung pada keadaan limfositopenia berat. Pengukuran

biomarker rasio neutrofil-limfosit ini memiliki keuntungan diantaranya mudah untuk dilakukan (dilihat melalui pemeriksaan darah lengkap), tersedia di berbagai pelayanan Rumah Sakit dan biaya yang lebih murah dibanding dengan pemeriksaan serum PCT. Atas alasan ini, rasio neutrofil limfosit menjadi biomarker baru yang diharapkan dapat memprediksi infeksi bakteri pada pasien sepsis.³

Pada penelitian ini didapatkan rata-rata ratio neutrofil/ limfosit sebesar 20,20±19,18 dengan rentang ratio neutrofil-limfosit 1,64–95. Hasil ini lebih tinggi dibanding dengan penelitian tahun 2014 didapatkan rata-rata ratio neutrofil/ limfosit sebesar 8,9 dengan rentang ratio neutrofil-limfosit 4,99 sampai 16,21.⁶⁹ Selain itu, pada penelitian ini didapatkan *cut off point* rasio neutrofil-limfosit sebesar 10,95 dengan nilai sensitivitas 57,89%, spesifisitas 43,75% *positive predictive value* (PPV) 55% dan *negative predictive value* (NPV) 46,7%. Hasil ini sedikit berbeda dengan penelitian pada tahun 2010 dimana didapatkan *cut off point* rasio neutrofil-limfosit yang lebih kecil yaitu sebesar 10,00 namun dengan nilai sensitivitas 77,2%, spesifisitas 63,0%. Sedangkan pada suatu penelitian didapatkan rasio neutrofil limfosit pasien bakteremia lebih besar dari 11,34 dengan sensitivitas 40,91%, spesifisitas 93,22%, nilai duga positif dalam mendiagnosa bakteremia sebesar 50% dan nilai duga negatif sebesar 89,34%.⁶¹ Penelitian yang dilakukan seorang peneliti mendapatkan *cut off point* rasio neutrofil-limfosit pasien sepsis sebesar 15 dengan nilai sensitivitas yang sama dengan penelitian ini yaitu 57,8% namun memiliki nilai spesifisitas yang jauh lebih tinggi yaitu 83,9%.^{12,14}

Seorang peneliti memakai parameter kultur bakteri pada darah dalam menilai peran rasio NL dalam diagnostik bakteremia pada kasus emergensi, menunjukkan bahwa peran rasio NL memiliki peran yang lebih baik dibanding dengan biomarker konvensional (Leukosit, CRP) dengan menggunakan *cut-off* rasio NL 10 (sensitivitas 77,2 % dan spesifisitas 63%, AUC 0,73). Nilai diagnostik rasio NL yang hampir sama didapatkan dalam penelitian ini. Konfirmasi data hasil kultur mikrobiologi tidak dilakukan pada penelitian kami seperti pada suatu penelitian. yang menggunakan kultur darah sebagai parameter baku emas.¹²

Pasien dengan riwayat penggunaan antibiotik termasuk dalam karakteristik umum penelitian pada sebuah penelitian dan antar grup secara statistik tidak bermakna. Namun risiko yang dapat terjadi adalah hasil negatif palsu pada kultur mikrobiologi. Untuk menghindari risiko tersebut karena tingginya pemberian antibiotik saat penanganan diluar rumah sakit tempat penelitian kami, pada penelitian ini peneliti menggunakan procalcitonin disamping hasil pemeriksaannya dapat diketahui dengan cepat dibanding dengan menunggu hasil konfirmasi kultur mikrobiologi.

Menurut seorang peneliti rasio neutrofil-limfosit dapat menjadi biomarker tingkat keparahan sepsis dengan berbagai keuntungan diantaranya murah, tidak diperlukan pengambilan sampel tambahan. Dimana nilai rasio yang lebih tinggi dapat terjadi sebelum awal terjadinya sepsis berat dan syok sepsis. Namun nilai rasio yang rendah tidak menyingkirkan adanya bakteremia ataupun sepsis berat. Ternyata rasio neutrofil limfosit memiliki peran terhadap prediktor mortalitas pada pasien gagal ginjal kronis stadium akhir dengan adanya risiko kematian yang lebih besar pada kelompok dengan rasio lebih dari 3,48.^{64,65}

Akurasi pemeriksaan ratio neutrofil-limfosit dengan kadar procalcitonin pada pasien sepsis pada penelitian ini adalah 0,514 yang berarti derajat kesesuaian pengukuran (realibilitas) adalah sedang. Nilai sensitivitas, spesifisitas dan akurasi yang rendah pada penelitian ini dikarenakan beberapa sampel memiliki ratio neutrofil-limfosit yang sangat tinggi namun memiliki nilai procalcitonin yang rendah. Sehingga penggunaan ratio neutrofil-limfosit sebagai prediktor sepsis belum sebaik PCT.

Simpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Rasio neutrofil-limfosit dibanding dengan pemeriksaan PCT pada infeksi bakteri pasien sepsis di RSMH Palembang memiliki sensitivitas 57,89%, spesifisitas 43,75%, nilai duga positif 55% dan nilai duga negatif 46,7%. *Cut off point* dari rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker infeksi bakteri pada pasien sepsis di RSMH Palembang adalah 10,195.

Daftar Pustaka

1. 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, *Experimental And Therapeutic Medicine*. 2016; 12: 2215-2219 ; DOI: 10.3892/etm.2016.35-83
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Hari MS, Annane D, Bauer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
3. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE: Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol* 2005, 58:352-6.)
4. PR Newswire. New York. (Updated 2015 Apr 21; cited 2016 August 3). Epicast Report: Sepsis- Epidemiology Forecast to 2023. Available from: <http://www.prnewswire.com/new-releases/epicast-report-sepsis-epidemiology-forecast-to-2023.html>
5. Moss M. Epidemiology of Sepsis: Race, sex, and chronic alcohol abuse. *The infectious diseases society of America*. 2005; 41:2.
6. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 234-241.
7. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kaspříková N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection* 2011; 39: 411-7
8. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P. Regulation of adhesion molecules during human endotoxaemia. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med*. 1999;159: 857-63.
9. Yoon NB, Son C, Um SJ. Role of the Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis between Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *Ann Lab Med*. 2013;33:105-10.
10. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *BratisLek Listy*.2001;102:5-14.

11. Ljungström LL, Karlsson D, Pernestig A, Neutrophil to lymphocyte count ratio performs better than procalcitonin as a biomarker for bacteremia and severe sepsis in the emergency department. *Critical Care* 2015, Volume 19 Suppl 1. DOI: 10.1186/cc14146
12. De Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14:192.
13. Holub M, Beran O, Kaspříková N, Chalupa P. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. *Cent. Eur. J. Med.* 2011; DOI: 10.2478/s11536-012-0002-3.
14. Gurol G, Ciftci I, Terzi H, Atasoy A, Ozbek A, Koroglu M. Are There Standardized Cutoff Values for Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Bacteremia or Sepsis?. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015, 25(4), 521–5
15. Fazakas J, Trasy D, Molnar Z. Interpreting Procalcitonin at The Bedside. In: Vincent JL. Annual update in intensive care and emergency medicine. Brussels: Spinger International Publishing, 2016. hlm. 4–7
16. Medscape. (Updated 2015 Mar 30; cited 2016 August 3). Systemic inflammatory response syndrome. Available from: <http://www.medscape.com/article/168943-overview#a3.html>
17. Kulkarni VN, Putta SD, Putta MV. Evaluation of usefulness of quantitative estimation of procalcitonin in diagnosis of bacterial sepsis. *International Journal of Scientific Research.* 2016; 747–9.
18. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
19. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015;43:3–12.
20. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-Induced Immunosuppression: from Cellular Dysfunctions to Immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec; 13(12): 862–74.
21. Marino P L. Inflammatory shock syndromes. in: Donnellan K, Dernoski N, editor. *The ICU Book*, ed ke-4. Philadelphia: Wolters Kluwers Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2014, hlm. 263–77.
22. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Landes Bioscience.* 2014; 5(1): 1–4.
23. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* Vol 29. 2001; 105–16.
24. Bayram H, Tunger O, Civi M, Yuceyar MH, Ulman C, Horasan GD et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and sTREM-1 levels in sepsis. *Turk J Med Sci.* 2015;45:578–86.
25. Ryu JA, Yang JH, Lee D, Park CM, Suh GY, Jeon K et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Journal pone.* 2015;1–12
26. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The sequential organ failure assesment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1649–54.
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J. SOFA score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
28. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit care Med.* 2009;37(5):1649–54
29. Baldy, C.M, Wilson L.M, Price S.A, Pathophysiology: clinical concepts of disease processes, 6th ed, St. Louis. Mosby : 2006. hlm. 244–7
30. Filho JCA, Spiller F, Cunha FQ. Neutrophil paralysis in sepsis. *Shock.* 2010;34(1):15–21.
31. Craig A, Mai J, Cai S, Jeyaseelan S. Neutrophil Recruitment to the Lungs during Bacterial Pneumonia. *Infect. Immun.* 2009;

- 77(2):568.
32. Marshall JC. Neutrophils in the Pathogenesis of Sepsis. *Critical Care Canada Forum*.2012 . Marshall JC. Neutrophils in the Pathogenesis of Sepsis. *Critical Care Canada Forum*.2012 .
 33. Taneja R,Parodo J, Jia SH, Kapus A, Rotstein OD, Marshal JC. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1460.
 34. Fialkow L, Filho LF, Bozzetti MC, Milani AR, Filho EMR, Ladniuk RM, et.al. Neutrophil apoptosis: a marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2006;10(6):155–168.
 35. Holub M, Kluc̃kova Z, Helcl M, Hodov JP, Rokyta R, Beran O. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:202–11.
 36. Volk HD, Reinke P, Docke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to ‘immunoparalysis’. *Chem Immunol* 2000;74: 162–77.
 37. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T-lymphocytes in human. *J Immunol*. 2001; 166:6952– 63.
 38. Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, Wagner TH, Coopersmith CM, Karl IE. Accelerated Lymphocyte Death in Sepsis Occurs by both the Death Receptor and Mitochondrial Pathways. *J Immunol*.2005;174:5110–8
 39. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Karl IE. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand J Infect Dis*.2003;35:585–92.
 40. Tulzo L, Pangault YC, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et.al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002;18:487–94.
 41. Felmet KA, Hall MW, Clark RS, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol*. 2005;174: 3765–72.
 42. Cairns C. Procalcitonin. Department of Anesthetics. University of Kwazulu-Natal.2010;3–24.
 43. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetic procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49;57–61.
 44. Gilbert D. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of Clinical Microbiology*. July 2010; 2325–39.
 45. Aabenhus R, Jensen J. Procalcitonin-guided antibiotic treatment of respiratory tract infection in primary care setting : are we there yet? *Prim care Respir J*. 2011;20:305–19.
 46. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infection—hope for hype?. *SWISS MED WKLY*. 2009;139:318–26.
 47. Philipp S, Paula M, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care*. 2013; 2–8.
 48. Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract*. 2011;228–33 Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract*. 2011;228–33.
 49. Wacker C, Pricna A, Brunkhost FM, Schiattman P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Disease*. 2013;13:426–35.
 50. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin level in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic and meta-analysis. *SHOCK*, Vol. 43. 2015;212–21.
 51. Hawkins CA, Collignon P, Adams DN, Bowden FJ, Cook MC: Profound lymphopenia and bacteraemia. *Intern Med J*. 2006;36:385–8.
 52. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE (2004) Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol*. 2004;57:950–5.
 53. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS: Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995; 61:257–9.

54. 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;137:425–8.
55. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009, 250:141–51.
56. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005, 91:181–4.
57. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007; 154:995–1002.
58. Yazıcı M, Özkısacık S, Öztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2010;52:400–3.
59. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Close Association With Gangrenous Appendicitis in Patients Undergoing Appendectomy. *Int Surg* 2012;97:299–304.
60. De Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, et al. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE* . 2012 ; doi:10.1371/journal.pone.0046561,6.
61. Xian Y, Goui XX, Xing T, Chen Q. Neutrophil count to lymphocyte count ratio is a potential diagnostic index for bacteremia in adult, *Life Science Journal* 2014;11(1).
62. Tanriverdi H, Ornek T, Erboy F, Altinsoy B, Uygur F, Figen A. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD, *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:756–63.
63. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* . 2012; doi:10.1371/journal.pone.0042860.
64. Ljungstrom LR, Jacobsson G, Andersson R. Neutrophil-lymphocyte count ratio as a biomarker of severe sepsis in *Escherichia coli* infections in adults. *Critical Care.* 2013; 17(Suppl 2):25.
65. Erdemb E, Kayaa C, Karatasa A, Dileka M, Akpolata T. Hemodialysis patients with high NLR levels have increased risk of short term mortality. *J. Exp. Clin. Med.* 2013; 30:129–32
66. Martin, GS, Mannino, DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the US from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
67. Tambajong, RN, Lalenoh, DC, Kumaat L. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Desember 2014 – November 2015. *Jurnal e-Clinic (eCl)*, Volume 4, Nomor 1, Januari-Juni 2016
68. Salciccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, Shalhoub J. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Critical Care* 2015,19:13.