

**KORELASI ANTARA *NEUTROPHYL-LYMPHOCYTE RATIO*
DENGAN KADAR *PROCALCITONIN*
PADA PASIEN SEPSIS**

TUGAS AKHIR

Untuk memenuhi sebagian persyaratan sebagai
Sarjana Sains Terapan



Oleh:
Mery Elisabet
10170675N

**PROGRAM STUDI D-IV ANALIS KESEHATAN
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

LEMBAR PERSETUJUAN

Tugas Akhir:

KORELASI ANTARA *NEUTROPHYL-LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN KADAR *PROCALCITONIN* PADA PASIEN SEPSIS

Oleh:
Mery Elisabet
10170675N

Surakarta, 18Juli 2018

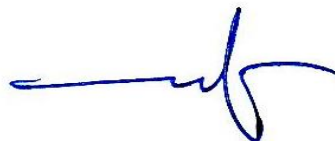
Menyetujui Untuk Ujian Sidang Tugas Akhir

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



B. Rina . A. Sidharta, dr, SpPK (K)
NIP. 19630422 198812 2 001



Lucia Sineu Gunawan, dr., M.Kes
NIDN. 0612127404

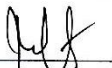

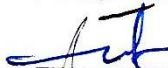
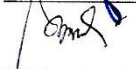
LEMBAR PENGESAHAN

Tugas Akhir :

KORELASI ANTARA *NEUTROPHYL-LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN KADAR *PROCALCITONIN* PADA PASIEN SEPSIS

Oleh:
Mery Elisabet
10170675N

Telah dipertahakan di depan Tim Penguji
Pada tanggal 18 Juli 2018


Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Penguji I : M.I.Diah Pramudianti, dr.,M.Sc., Sp.PK(K)		18 Juli 2018
Penguji II : Ratna Herawati, dr		18 Juli 2018
Penguji III : Lucia Sincu Gunawan, dr., M.Kes		18 Juli 2018
Penguji IV : B. Rina A.Sidharta, dr., Sp.PK(K)		18 Juli 2018

Mengetahui,

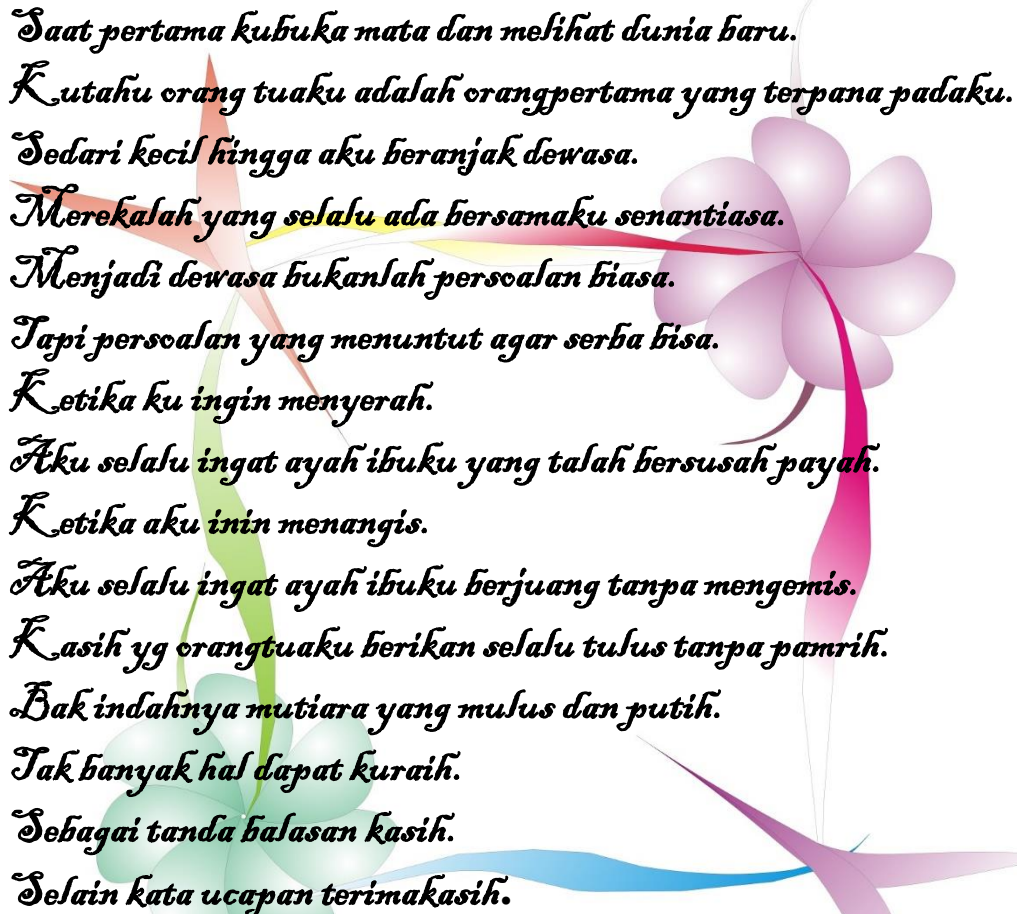
Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Seta Budi

Prof. dr. Marsetvawan HNE S, M.Sc., Ph.D
NIP. 19480929 197503 1 006

Ketua Program Studi

D-IV Analis Kesehatan

Tri Mulvowati, SKM.,M.Sc.
NIS. 01201112162151

HALAMAN PERSEMBAHAN



*Saat pertama kubuka mata dan melihat dunia baru.
Kutahu orang tuaku adalah orang pertama yang terpana padaku.
Sedari kecil hingga aku beranjak dewasa.
Merекalah yang selalu ada bersamaku senantiasa.
Menjadi dewasa bukanlah persoalan biasa.
Tapi persoalan yang menuntut agar serba bisa.
Ketika ku ingin menyerah.
Aku selalu ingat ayah ibuku yang telah bersusah payah.
Ketika aku ingin menangis.
Aku selalu ingat ayah ibuku berjuang tanpa mengemis.
Kasih yg orangtuaku berikan selalu tulus tanpa pamrih.
Bak indahny mutiara yang mulus dan putih.
Tak banyak hal dapat kuraih.
Sebagai tanda balasan kasih.
Selain kata ucapan terimakasih.*

Mery Elisabet.

Sebuah Karya Sederhana yang Kupersembahkan untuk:

1. Kedua orang tuaku tercinta (Bapak Markus Atang & Mama Yuliana)
2. Kakak laki-lakiku tersayang (Pertrus Dedi).
3. Sahabat terhebat (Leonardo Kadut)
4. Semua orang yang telah mendukung dan turut mendoakan.

-*-With LOVE-*-



PERNYATAAN

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Korelasi antara *Neutrophyl-LymphocyteRatio* dengan Kadar *Procalcitonin* pada Pasien Sepsis” adalah betul-betul karya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar keserjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum, apabila skripsi merupakan jiplakan dari penelitian / karya ilmiah / tugas akhir orang lain.

Surakarta, 10 Juli 2018



Mery Elisabet
10170675N

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan Tugas Akhir ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Tugas Akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains Terapan Program Studi D-IV Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyusun Tugas Akhir ini dengan judul “Korelasi antara *Neutrophyl-Lymphocyte Rati* dengan Kadar *Procalcitonin* pada Pasien Sepsis”. Penulis menyadari bahwa keberhasilan penyusunan Tugas Akhir ini berkat adanya adanya dukungan, bimbingan, sumbangan, saran usul, penyediaan fasilitas serta bantuan dari berbagai pihak. Sudah sewajarnya melalui pengantar ini penulis mengucapkan terimakasih yang tiada terhingga kepada berbagai pihak dan semoga tugas ini dapat bermanfaat.

Secara khusus penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Bapak Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, M.Sc., Ph.D Selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universtas Setia Budi Surakarta.
3. Ibu Tri Mulyowati, SKM., M.Sc. Selaku Ketua Program Studi D-IV Analis Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.

4. Ibu dr. B. Rina A. Sidharta., Sp.PK (K). Selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan, arahan , motivasi dan meluangkan waktu serta dukungan dari awal hingga akhir penyusunan tugas akhir ini.
5. Ibu dr. Lucia Sincu Gunawan., M.Kes. Selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah memberikan masukan, arahan, dan saran yang berharga dalam penelitian dan penyusunan tugas akhir ini.
6. Bapak dan Ibu Tim Penguji Tugas Akhir yang telah meluangkan waktu untuk menguji, serta memberikan masukan dan saran-saran kepada penulis.
7. Bapak dan Ibu Dosen, Kepala Perpustakaan beserta staf, karyawan dan karyawan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.
8. Kepada semua pimpinan, staf, karyawan dan karyawan RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian.
9. Kepada kedua orang tua tercinta dan kakak laki-laki yang telah memberikan dukungan moral, materi serta selalu mendukung penulis.
10. Kepada semua teman-teman mahasiswa Program Studi D-IV Transfer Analisis Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta yang telah ikut memberikan dorongan, semangat, motivasi dan kerjasamanya selama pembuatan tugas akhir ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu dalam penyelesaian tugas akhir ini.

Penulis dengan hati yang tulus memohon semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua kebaikan semua pihak yang telah membantu sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna. Saran dan kritikan yang membangun selalu diharapkan oleh penulis dalam hal perbaikan dimasa mendatang sehingga penyusunan Tugas Akhir ini menjadi lebih sempurna. Akhir kata, penulis berharap semoga tugas akhir ini dapat menambah pengetahuan bagi pembaca dan bermanfaat bagi pihak-pihak yang membutuhkan.

Surakarta, 10 Juli 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI.....	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Tinjauan Pustaka	8
1. Sepsis.....	8
2. Epidemiologi	9
3. Etiologi	10
4. Patogenesis dan Patofisiologi Sepsis.....	11
5. Apoptosis pada Sepsis	15
6. <i>Biomarker</i> Infeksi Bakteri	17
7. Tipe Kesalahan yang Mempengaruhi Hasil Laboratorium	25
B. Landasan Teori	26
C. Kerangka Pikir Penelitian.....	28
D. Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN.....	30
A. Rancangan Penelitian	30
B. Waktu dan Tempat Penelitian	30
1. Waktu	30
2. Tempat.....	30
C. Populasi dan Sampel.....	30

1. Populasi	30
2. Sampel	30
D. Variabel Penelitian	32
1. Variabel Bebas (<i>independent</i>)	32
2. Variabel Terikat (<i>dependent</i>).....	32
E. Alat dan Bahan	34
1. Alat	34
2. Bahan.....	34
F. Prosedur Penelitian.....	35
G. Teknik Pengumpulan Analisis Data	35
H. Pertimbangan Etik	36
I. Jadwal Penelitian	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	38
A. Hasil Penelitian.....	38
1. Uji Kualitas Internal	38
2. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	40
3. Uji Normalitas	41
4. Analisis Data	42
B. Pembahasan	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	47
A. Kesimpulan.....	47
B. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN.....	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Respons Imun Terhadap Infeksi Organisme	13
Gambar 2. Dampak Apoptosis terhadap Imun Sistem	16
Gambar 3. Dampak Apoptosis terhadap Imun Sistem	17
Gambar 4. Peningkatan PCT yang mencerminkan perkembangan dari kondisi sehat ke keadaan penyakit yang paling parah (sepsis parah dan syok septik)	22
Gambar 5. Grafik Korelasi Antara NLR dan PCT	43

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. Definisi sepsis yang diambil dari konferensi Internasional tentang Definisi Sepsis pada tahun 2001.....	9
Tabel 3. Karakteristik utama dari tiga pemeriksaan PCT.....	20
Tabel 4. Harga rujukan PCT.....	32
Tabel 5. Uji Presisi (Ketelitian).....	39
Tabel 6. Uji Akurasi (Ketepatan).....	40
Tabel 7. Karakteristik dasar pasien.....	41
Tabel 8. Uji Normalitas Data.....	42
Tabel 9. Uji Korelasi	42
Tabel 10. Interpretasi Kekuatan Korelasi	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Pengajuan Penelitian	51
Lampiran 2. Bukti Pengajuan Kelayakan Etik.....	52
Lampiran 3. <i>Ethical Clearence</i>	53
Lampiran 4. Surat Pengantar Penelitian.....	54
Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian	55
Lampiran 6. Cara Kerja.....	56
Lampiran 7. Data <i>Quality Control</i> Pemeriksaan Kadar <i>Neutrophyl</i>	63
Lampiran 8. Data <i>Quality Control</i> Pemeriksaan Kadar <i>Lymphocyte</i>	65
Lampiran 9. Data <i>Quality Control</i> Pemeriksaan Kadar Leukosit.....	67
Lampiran 10. Data <i>Quality Control</i> Pemeriksaan Kadar SGPT	69
Lampiran 11. Data <i>Quality Control</i> Pemeriksaan Kadar <i>Creatinin</i>	71
Lampiran 12. Tabel Hasil Pemeriksaan	73
Lampiran 13. Hasil Karakteristik Dasar Pasien	75
Lampiran 14. Hasil Uji Normalitas.....	76
Lampiran 15. Hasil Uji korelasi <i>Pearson</i>	77

DAFTAR SINGKATAN

ACCP	: <i>American College Of Chest Physician</i>
AIDS	: <i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
AUC	: <i>Area under curve</i>
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
ECLIA	: <i>Electro-chemiluminescence immunoassay</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELFA	: <i>Enzyme linked flourescent immuno-assay</i>
ESBL	: <i>Extended-spectrum beta lactamase</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte colony stimulating factor</i>
ICU	: <i>Intensive care unit</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IK	: <i>Interval kepercayaan</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1ra	: <i>Interleukin-1 receptor antagonist</i>
LIA	: <i>Luminescence immuno essay</i>
LIS	: <i>Laboratory nformation sysstem</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
mg/dL	: <i>Miligram/desiliter</i>
MHC	: <i>Histokompatibilitas mayor</i>
μl	: <i>Mikroliter</i>
MODS	: <i>Multiple organ dysfunction syndrome</i>
MRSA	: <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
NFκB	: <i>Cytosolic nuclear factorkappa beta</i>
ng/mL	: <i>Nanogram/mililiter</i>

NK Cell	: <i>Natural killer cells</i>
NLR	:Netrofil limfosit rasio
PAMPs	: <i>Pathogen associated molecular patterns</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
r	: Korelasi
RMSF	: <i>Rocky Mountainspotted fever</i>
SPR	: <i>The solid phase receptacle</i>
RS	:Rumah Sakit
RSDM	:Rumah Sakit Umum Daerah
SD	:Standar deviasi
SCCM	: <i>The Society Of Medicine Critical Care Medicine</i>
SGPT	: <i>Serum glutamic pyruvate transaminase</i>
SIRS	: <i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
Th	:Sel <i>T</i> helper
TLR	: <i>Toll-like receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TRACE	: <i>Time resolved amplified cryptate emission</i>
TSST	: <i>Toxic shock syndrom toxin</i>
U/L	: Unit/Liter
Z α	:Deviat baku alfa
Z β	:Deviat baku beta

INTISARI

Mery Elisabet. 2018. Korelasi antara *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan Kadar *Procalcitonin* pada Pasien Sepsis. Program Studi D-IV Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi.

Sepsis didefinisikan sebagai suatu respon inflamasi sistemik terhadap infeksi. *Procalcitonin* (PCT) adalah penanda sepsis yang ideal. *Neutrophyl* adalah bagian sel darah putih kelompok granulosit yang berperan sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri, proses inflamasi, serta sel pertama yang muncul saat terjadi infeksi. *Lymphocyte* adalah salah satu jenis sel darah putih yang berfungsi sebagai bagian dari sistem daya tahan tubuh. *Neutrophyl-lymphocyte ratio* (NLR) merupakan salah satu petanda inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat korelasi antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Menggunakan data sekunder, jumlah subjek 53 pasien sepsis. Penelitian ini dilakukan dari bulan April-Juni 2018 di RSUD Dr. Moewardi di Surakarta. Analisis statistik menggunakan uji *Kolmogorov-smirnov* untuk uji normalitas dan uji korelasi *Pearson*, bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai rerata \pm SD PCT adalah $28,8 \pm 15$ dan NLR adalah $14,1 \pm 47$. Hasil uji korelasi *Pearson* didapatkan nilai $r = 0,354$ dan $p = 0,009$, sehingga dapat disimpulkan terdapat korelasi yang positif, lemah dan bermakna antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis, apabila kadar PCT meningkat maka NLR akan meningkat pula. Perlu penelitian lanjutan menggunakan *biomarker* lain sebagai penanda sepsis seperti *eosinophil-leukocyte ratio* dan CRP.

Kata kunci: Sepsis, *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dan Kadar *Procalcitonin*.

ABSTRACT

Mery Elisabet. 2018. *Correlation Between Neutrophils and Lymphocytes Ratio With Procalcitonin Levels In Sepsis Patients. Study Program D-IV Health Analyst, Faculty of Health Sciences, Setia Budi University.*

Neutrophils in white blood cells is functioned to fight bacteria, the inflammatory process, and it is the first cell that occurs when infection happens. Lymphocytes are cells used as part of the immune system. The neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is one sign of inflammation. This study aims to determine whether or not the association of NLR with PCT levels in septic patients existed.

This research used observational analytic research design with cross sectional approach. Using secondary data, the number of subjects was 53 patients with sepsis. This research was conducted from April to June 2018 at Moewardi Hospital in Surakarta. Kolmogorov-smirnov statical analysis was employed to test the normality and Pearson Product moment correlation used to find out the correlation, with the significance of $p < 0,05$.

The results of the study revealed that the mean of \pm SD PCT was $28,8 \pm 15$ and NLR was $14,1 \pm 47$. Pearson correlation test results showed that $r = 0,354$ and $p = 0,009$. Thus it can be concluded that there is a positive, weak and significance correlation between NLR and PCT levels in septic patients, if PCT levels increase, NLR will tend to increase as well. Further investigation with different biomarker of sepsis like eosinophil-leukocyte ratio and CRP.

Keywords: Sepsis, Neutrophyl-Lymphocyte Ratio and Procalcitonin Level.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sepsis merupakan faktor penyebab pada lebih dari 200.000 kematian pertahun di Amerika Serikat. Kejadian sepsis, sepsis berat dan syok septik meningkat selama 20 tahun terakhir dengan jumlah kasus >700.000 per tahun (3 per 1000 penduduk). Kejadian sepsis dan angka kematian meningkat pada penderita seiring bertambahnya usia dan sudah adanya komorbiditas sebelumnya dan sekitar dua pertiga kasus terjadi pada pasien dengan penyakit terdahulu. Meningkatnya insiden sepsis berat selama periode 1979-2000 di Amerika Serikat disebabkan oleh usia penduduk, meningkatnya pasien usia lanjut menyebabkan meningkatnya pasien dengan penyakit kronis, dan juga akibat berkembangnya sepsis pada pasien *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). Penggunaan obat antimikroba dan obat imunosupresif secara luas, pemakaian kateter jangka panjang dan ventilasi mekanik juga berperan menyebabkan meningkatnya insiden sepsis. Infeksi bakteri invasif adalah penyebab kematian yang paling sering di seluruh dunia, terutama pada kalangan anak-anak (Munford, 2008).

Penelitian yang pernah dilakukan di Indonesia mengenai sepsis yang dilakukan di Rumah Sakit (RS) Dr. Soetomo di Surabaya pada tahun 2012 mengenai profil penderita sepsis akibat bakteri penghasil *extended-spectrum beta lactamase* (ESBL) mencatat bahwa kematian akibat sepsis karena bakteri penghasil ESBL adalah sebesar 16,7% dengan rata-rata kejadian sebesar 47,27

kasus per tahunnya. Penelitian tersebut melaporkan bahwa 27,08% kasus adalah sepsis berat, 14,58% kasus adalah syok sepsis dan 53,33% kasus adalah kasus sepsis (Irawan dkk., 2012).

Sepsis telah menjadi masalah di dunia medis yang sering menyebabkan kematian karena terlambat diagnosis, oleh karena itu harus ada penanda sepsis yang bertujuan untuk mendeteksi sepsis sedini mungkin. Penanda diagnostik sepsis yang ideal pastilah sangat spesifik dan sensitif, mudah digunakan, cepat dan murah, dan berbanding lurus dengan tingkat keparahan. Kultur adalah *gold standard*, namun membutuhkan waktu lama, akibatnya sering kali menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis. Saat ini, ada beberapa penanda sepsis yang ideal, seperti *procalcitonin* (PCT) (Luhulima dkk., 2017).

Pada *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dan sepsis telah diteliti berbagai parameter dan sistem penilaian atau skoring guna menegaskan diagnosis, memperkirakan prognosis, serta menilai atau memantau perbaikan dan juga perburukan pasien sepsis. Parameter yang telah diteliti pada kasus ini yaitu kondisi klinis seperti suhu, laju nadi, tekanan darah, serta pernapasan, juga beberapa pemeriksaan penunjang antara lain jumlah leukosit, kadar protein inflamasi akut seperti protein reaktif C (*C-reactive protein*/CRP), PCT serta interleukin (IL)-6. Parameter klinis serta jumlah leukosit telah dijadikan sebagai penanda SIRS dan juga sepsis, tetapi penggunaan parameter penunjang lain masih terhambat kendala sensitivitas, spesifitas, kepraktisan dan juga pembiayaan (Nugroho dkk., 2013).

Salah satu petanda inflamasi yang dapat digunakan adalah *neutrophyl-lymphocyte ratio*(NLR). Kadar *neutrophyl* dan *lymphocyte* didapat dari hitung diferensial leukosit yang merupakan salah satu komponen pemeriksaan darah rutin. Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan *neutrophyl* (*neutrophilia*) dan penurunan *lymphocyte* (*lymphocytopenia*) segera terjadi setelah cedera jaringan. *Neutrophilia* dan *limphocytopenia* yang terjadi sebagai respon inflamasi akut tersebut menjadi dasar pengukuran NLR. *Neutrophyl-lymphocyteratio* merupakan kombinasi dari penanda inflamasi, *neutrophyl* sebagai penanda reaksi inflamasi nonspesifik dan *lymphocyte* sebagai penanda jalur regulator. *Neutrophyl-lymphocyteratio* merupakan pemeriksaan yang murah dan tersedia luas sehingga dapat memberikan pilihan yang terjangkau (Darmawan dkk., 2014). *Neutrophyl-lymphocyteratio* mencerminkan status inflamasi. Peningkatan jumlah *neutrophyl* dan atau penurunan *lymphocyte*, akan menyebabkan terjadi peningkatan rasio absolut *neutrophyl* dan *lymphocyte* apabila dibandingkan dengan pasien tanpa reaksi inflamasi sistemik (Nugroho dkk., 2013).

Procalcitonin ialah prohormon *calcitonin*, kadarnya meningkat saat sepsis dan sudah dikenali sebagai petanda infeksi berat. Konsentrasi PCT dapat mencapai 1000 ng/ml saat sepsis berat dan syok sepsis. Pada keadaan fisiologis kadar PCT rendah bahkan tidak didapati. Konsentrasi serum PCT sangat rendah pada orang normal yaitu <0,1 ng/ml (Bucjori dan Prihatini, 2006).

Procalcitonin adalah salah satu dari petanda inflamasi yang mulai banyak digunakan dalam pemeriksaan laboratorium rutin. Saat terjadi infeksi dan

inflamasi sistemik berat tubuh akan mengeluarkan PCT ribuan kali lipat daripada keadaan normal, peningkatan ini berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit dan berhubungan dengan mortalitas. Berbagai penelitian klinis telah menunjukkan keunggulan PCT dalam mendiagnosis dan menentukan derajat keparahan sepsis dibandingkan dengan petanda lain baik pada pasien dewasa maupun pasien anak termasuk neonatus (Sofwan dkk., 2010).

Penelitian yang dilakukan oleh Silalahi. (2015) tentang hubungan antara NLR dengan PCT pada pasien sepsis, diperoleh hasil $r=0,787$ dan $p=0,000$ ($p<0,05$) dengan kesimpulan bahwa NLR memiliki hubungan yang kuat dengan PCT dan dapat digunakan sebagai *marker* infeksi untuk menduga terjadinya sepsis, oleh karena $NLR \geq 10$ memiliki spesifitas yang sama dengan $PCT \geq 2$ ng/mL, sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Marintua (2015) mengenai nilai diagnostik dan korelasi NLR dengan serum PCT sebagai *biomarker* infeksi bakteri pasien sepsis, diperoleh hasil $r=0,399$ dan $p=0,0001$ ($p<0,05$), yang menunjukkan korelasi yang lemah antara NLR dengan kadar PCT, dengan kesimpulan NLR belum dapat menjadi *biomarker* alternatif diagnostik infeksi bakteri pada pasien sepsis. Berdasarkan uraian di atas peneliti ingin meneliti lebih lanjut apakah ada korelasi antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis dengan judul penelitian “Korelasi antara *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan Kadar *Procalcitonin* pada Pasien Sepsis.”

B. Perumusan Masalah

“Apakah terdapat korelasi antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis?”

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui apakah terdapat korelasi antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini antara lain adalah sebagai berikut:

1. Bagi Peneliti: meningkatkan pengetahuan peneliti mengenai penyakit infeksi terutama mengenai nilai NLR yang akan meningkat pada sepsis dan hubungannya dengan kadar PCT yang dapat digunakan sebagai acuan untuk memprediksi sepsis.
2. Bagi Universitas: memberikan informasi yang dapat meningkatkan pengetahuan staf pengajar maupun mahasiswa tentang hubungan NLR dengan PCT pada pasien sepsis.
3. Bagi Masyarakat: penelitian ini bertujuan agar dapat memberikan informasi tentang hubungan NLR dengan PCT pada pasien sepsis. Nilai NLR dapat digunakan sebagai prediktor sepsis dan memiliki hubungan dengan tingkat keparahan sepsis, maka NLR dapat digunakan sebagai petanda baru dan murah karena pemeriksaan ini tersedia pada pemeriksaan darah lengkap sehingga diagnosis dan penatalaksanaan sepsis menjadi lebih cepat dan tepat.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian.

No	Judul	Sampel	Populasi	Hasil
1.	Silalahi, B. 2015. Hubungan Antara <i>Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio</i> dengan Kadar <i>Procalcitonin</i> pada Pasien Sepsis [tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatra Utara.	95 sampel penelitian yang diperoleh dari data pasien rawat inap penyakit dalam dan ruang ICU RSUP H. Adam Malik Medan yang terdiri 50 orang penderita sepsis dan 45 orang penderita infeksi non sepsis.	Semua penderita sepsis dan sebagai kelompok kontrol adalah pasien infeksi yang tidak mengalami sepsis yang dirawat di Ruang rawat inap terpadu penyakit dalam dan ruang ICU RSUP H. Adam Malik Medan	Hasilyang diperoleh adalah $r= 0,787$ dan $p=0,000$ ($p<0,05$) dengan kesimpulan bahwa NLR memiliki hubungan yang kuat dengan PCT dan dapat digunakan sebagai <i>marker</i> infeksi untuk menduga terjadinya sepsis
2.	Ljungstrom, L. R., G., Jacobsson, and R. Andersson. 2013. <i>Neutrophil-lymphocyte count ratio as a biomarker of severe sepsis in Escherichia coli infections in adults</i> . Critical Care17.2: 1-200.	666 pasien memenuhi kriteria sepsis bakteri, 169 pasien memenuhi kriteria sepsis bakteri parah dan syok sepsis, 35 infeksi bakteri.	1.572 pasien dewasa yang dicurigai sepsis pada keadaan darurat di Rumah Sakit Skaraborg.	Hasil untuk diagnosis sepsis bakteri berdasarkan kriteria Sepsis-3, AUC untuk PCT (0,68; 95% CI 0,65 \pm 0,71) sebanding dengan AUC untuk kedua biomarker komposit. Menggunakan Sepsis-2 kriteria untuk diagnosis sepsis bakteri, AUC untuk NLCR (0,68; 95% CI 0,65 \pm 0,71) tetapi tidak untuk biomarker tunggal lainnya, sama dengan AUC untuk biomarker komposit kedua. Untuk diagnosis sepsis bakteri parah atau syok septik berdasarkan kriteria Sepsis-2, AUC untuk biomarker komposit secara signifikan lebih besar daripada pada biomarker tunggal (0,85; 95% CI 0,82 \pm

0,88 untuk biomarker tiga komposit, dan 0,86; 95% CI 0,83 ± 0,89 untuk empat biomarker komposit).

No	Judul	Sampel	Populasi	Hasil
3.	Marintua, DRS. 2015. Nilai Diagnostik dan Korelasi Rasio Netrofil-Limfosit dengan Serum Procalcitonin Sebagai <i>Biomarker</i> Infeksi Bakteri Pasien di Rumah Sakit Umum Pusat Adam Malik [tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatra Utara.	Sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 85 pasien sepsis yang masuk ke Instansi Gawat Darurat, Instansi Rawat Inap, Instansi Perawatan Intensif Rumah Sakit Umum Haji Adam Malik Medan.	Seluruh pasien sepsis yang masuk ke Instansi Gawat Darurat, Instansi Rawat Inap, Instansi Perawatan Intensif Rumah Sakit Umum Haji Adam Malik Medan.	Hasil $r=0.399$ dan $p=0.0001$ ($p<0.05$), yang menunjukkan korelasi yang lemah antara rasio NLR dan PCT, dengan kesimpulan NLR belum dapat menjadi <i>biomarker</i> alternatif diagnostik infeksi bakteri pada pasien sepsis.
4.	Luhulima, D., Marwito., Eva, O. 2017. <i>Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Bacterial Sepsis</i> . Indonesian <i>Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory</i> . Vol. 23(3) 257-262.	70 pasien SIRS dengan rentang usia 14-70 tahun di RS Mitra Keluarga Bekasi Timur dan RS FK-UKI Jakarta	Pasien SIRS yang memenuhi kriteria di RS Mitra Keluarga Bekasi Timur dan RS FK-UKI Jakarta	Hasil penelitian menunjukkan uji NLCR terhadap sepsis bakterial berdasarkan kurva ROC memiliki kepekaan 97,8% dan kekhasan 84,0% pada $cut\ off \geq 6,4$ (AUC: 0,94, nilai $p<0,05$).
5.	Boy Donalld P. 2012. Procalcitonin Sebagai Marker dan Hubungannya dengan Derajat Keparahan Sepsis[tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatra Utara.	42 Sampel (21 pasien sepsis dan 21 non sepsis) yang dirawat Ruang rawat inap terpadu penyakit dalam dan ruang ICU RSUP H. Adam malik Medan.	Semua penderita sepsis yang dirawat Ruang rawat inap terpadu penyakit dalam dan ruang ICU RSUP H. Adam Malik Medan. Sebagai kelompok kontrol adalah pasien infeksi yang tidak mengalami sepsis di ruang rawat inap terpadu penyakit dalam dan ruang ICU RSUP H. Adam Malik Medan.	Semakin berat derajat keparahan sepsis maka kadar PCT juga semakin meningkat. Koefisien korelasi (r) sebesar 0,61 ($p<0,05$). Pada penelitian ini didapatkan sensitifitas dan spesifisitas PCT ternyata cukup tinggi yaitu 80% dan 81,3%. Sedangkan <i>Positif Predictive Value</i> (PPV) dan <i>Negatif Predictive Value</i> (NPV) masing-masing sebesar 57,14% dan 92,85%.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Sepsis

a. Definisi

Kriteria sepsis pertama kali diperkenalkan oleh *American College Of Chest Physician (ACCP)* dan *The Society Of Medicine Critical Care Medicine (SCCM) Consensus Conference* pada tahun 1991. Sepsis didefinisikan sebagai suatu respon inflamasi sistemik (*systemic inflamantory response*) terhadap infeksi (Siqueira dkk., 2011).

Sepsis terjadi bila pasien yang mengalami infeksi memperlihatkan manifestasi sistemik tertentu dari respon inflamasi seperti demam atau hipotermia, takikardia, dan leukositosis atau leukopenia SIRS.

- a) Sepsis berat ditandai oleh adanya disfungsi multiorgan
- b) Bila hipotensi tidak memberikan respon terhadap resusitasi cairan yang adekuat maka pasien mengalami syok septik
- c) Diagnosis septikemia ditegakkan bila bakteremia berkaitan dengan SIRS (Mandal dkk., 2004).

Tabel 2. Definisi sepsis yang diambil dari konferensi Internasional tentang Definisi Sepsis pada tahun 2001.

<i>Infection</i>	Sebuah proses patogenesis yang disebabkan invasi terhadap jaringan steril atau cairan oleh mikroorganisme patogen atau yang berpotensi patogen.
<i>Sepsis</i>	Kejadian infeksi yang terlihat atau sangat dicurigai, dengan respon inflamasi sistemik, yang telah ditunjuksn oleh adanya beberapa tanda infeksi.
<i>Severe sepsis</i>	Sepsis yang diperberat dengan keadaan disfungsi organ.
<i>Septic shock</i>	Sepsis berat dengan komplikasi kegagalan sirkulasi akut yang ditandai dengan hipotensi arteri secara terus-menerus, meskipun volum resusitasi cukup, dan sebab lainnya yang tidak dapat dijelaskan.

(Sumber: Siner, 2009)

2. Epidemiologi

Sepsis dan syok septik berat merupakan penyebab utama kematian di *intensive care unit* (ICU) dan meliputi 2-11% dari semua kasus rawat inap di rumah sakit atau ICU di Amerika Serikat dan Eropa. Insiden sepsis meningkat pada dekade terakhir karena adanya pertumbuhan dalam:

- a) Tata laksana perawatan intensif
- b) Populasi dengan imunosupresi
- c) Populasi orang berusia lanjut
- d) Populasi yang hidup lebih lama dengan penyakit kronik
- e) Penyalahgunaan obat
- f) Resistensi mikroba (Mandal dkk., 2006)

Sepsis dalam 20 tahun terakhir meningkat di Amerika Serikat, diperkirakan jumlah kasus sepsis 400.000-500.000 setiap tahunnya. Data di Amerika Serikat menunjukan pada tahun 1979 tercatat 164.000 kasus sepsis

(87,2/100.000 populasi), sedangkan pada tahun 2000 tercatat 600.000 kasus (240,4/100.000 populasi) sehingga terjadi peningkatan insiden pertahun 8,7%. Sepsis merupakan penyebab terbanyak kematian di ruang rawat intensif di seluruh dunia dengan angka mortalitas 28,6% untuk sepsis, 32,2% sepsis berat dan 54% syok sepsis. Sepsis merupakan penyebab kematian utama di Amerika Serikat pada pasien jantung yang dirawat di ICU (Angus dkk, 2006).

3. Etiologi

Infeksi pada sepsis disebabkan oleh bakteri, jamur, parasit, virus, atau benda asing yang masuk ke dalam sistem sirkulasi. Selama periode 1979-2000 di Amerika Serikat angka sepsis terus meningkat sampai 13,7 per tahun. Pada hasil biakan kuman yang tumbuh 52,1% diantaranya adalah gram positif, 37,5% gram negatif 4,7% polimikrobial, 4,6% jamur, dan 1% bakteri anaerob. Bakteri gram positif merupakan penyebab terjadinya infeksi yang terus meningkat, hal ini disebabkan oleh peningkatan infeksi nosokomial seperti kateterisasi atau terapi immunosupresif. Hal ini dapat ditunjukkan dari meningkatnya kasus *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dari 29% menjadi 45%. Infeksi pada saluran nafas menempati posisi pertama (40-44%), selanjutnya diikuti oleh infeksi saluran genitourinarius (9-18%) dan terakhir infeksi intra abdominal sebesar (9-14%) (Greg, 2003).

Sebagian besar kasus sepsis berat disebabkan oleh mikroorganisme berikut dengan proporsi yang hampir sama :

- a) Basil Gram-negatif (*Escherichia coli*; merupakan bakteri penyebab paling sering, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) dari saluran kemih, paru, abdomen
- b) Kokus Gram-positif (terutama *Staphylococcus* dan *Streptococcus*) dari kulit dan jaringan lunak, alat-alat intravena, paru
- c) Jamur, terutama *Candida* (saluran pencernaan, jalur vena yang panjang), mencakup sekitar 5% kasus
- d) Meningokokus merupakan penyebab penting syok septik yang didapat di komunitas (*community-acquired septic shock*)
- e) Organisme yang tidak umum: *Capnocytophaga* (gigitan anjing), *babesiosis*, *Rocky Mountain spotted fever* (RMSF) (Mandal dkk., 2006).

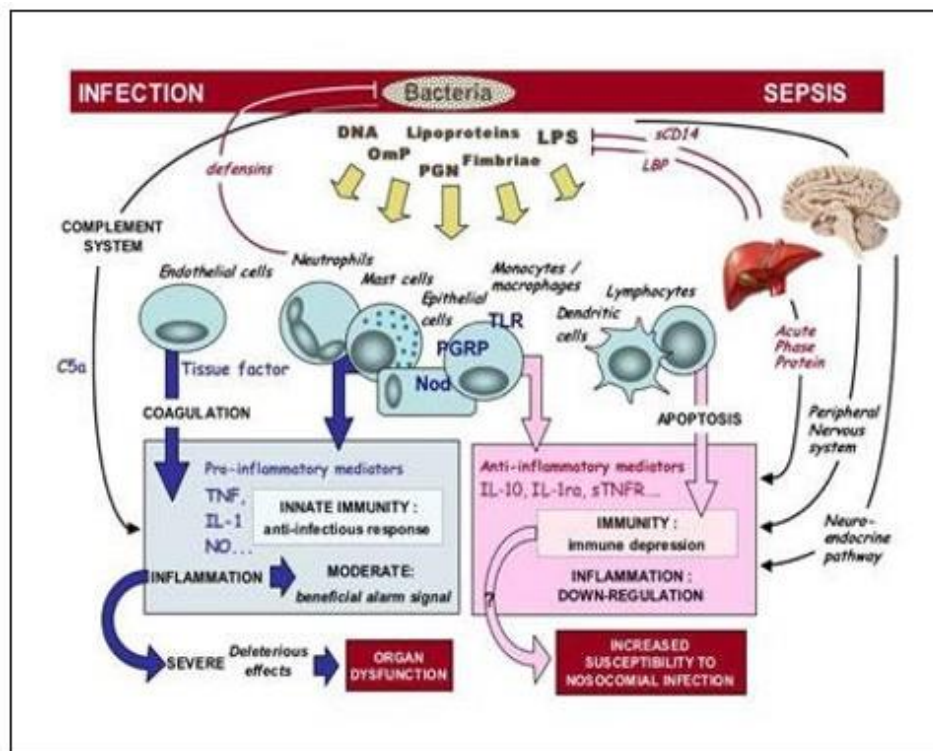
4. Patogenesis dan Patofisiologi Sepsis

Sepsis menggambarkan suatu sindrom klinis kompleks yang timbul pada saat respon awal pejamu yang sesuai terhadap infeksi menjadi teramplifikasi dan kemudian mengalami disregulasi. Komponen struktural bakteri yang bertanggung jawab menginisiasi proses sepsis harus ditentukan, hal ini menjadi sangat penting karena tidak hanya untuk memahami mekanisme mendasar, tetapi juga untuk mengidentifikasi target terapi potensial. Pola-pola bakterial ini, yang dikenali oleh sistem imun tubuh, telah dikenal sebagai *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs), meskipun mungkin lebih akurat untuk disebut sebagai *microorganism associated molecular patterns* oleh karena belum jelas bagaimana pejamu membedakan antara sinyal patogen dengan komensal.

Pada bakteri gram negatif, lipopolisakarida (LPS), juga disebut sebagai endotoksin memainkan peranan penting. Lipopolisakarida tertanam pada membran luar, dan bagian molekul yang disebut sebagai lipid A terkait pada dinding sel bakterial. Pada bakteri gram positif tidak terdapat endotoksin, namun fitur penting pada bakteri yang termasuk dalam golongan ini adalah kemampuannya untuk memproduksi eksotoksin poten. Eksotoksin gram positif menarik perhatian besar, oleh karena mereka memperlihatkan sifat-sifat sebagai superantigen, yang dapat berikatan secara aktif dengan kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas II dan juga domain-domain V β reseptor limfosit T. Sifat-sifat inilah yang membuat mereka dapat menyebabkan aktivasi sel T secara masif dan melepaskan limfokin-limfokin pro-inflamasi. Sindrom paling dikenal adalah sindrom renjatan toksik yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* penghasil toksin sindrom renjatan toksik 1 (TSST-1; *toxic shock syndrom toxin-1*) dan eksotoksin pirogenik dari *Streptococcus pyogenes*. Pada dinding sel bakteri gram positif terdapat Peptidoglikan dan asam lipoteikoat yang dapat berikatan dengan reseptor permukaan sel dan memiliki sifat *pro-inflamatorik*, meskipun demikian peptidoglikan dan asam lipoteikoat ini lebih kurang aktif dibandingkan dengan LPS. Hubungan mereka dengan patogenesis sepsis klinis masih belum pasti (Silva dkk., 2008)

Sepsis merupakan puncak dari interaksi yang kompleks antara organisme penyebab infeksi dan *host*. Kedua hal tersebut yakni respon *host* dan karakteristik dari organisme penyebab infeksi mempengaruhi

outcomesepsis. Sepsis diawali dengan aktivasi sistem imun bawaan, sebagai respon terhadap infeksi, melalui pengenalan terhadap benda asing yakni endotoksin atau LPS. Mekanisme ini berupa pelepasan sitokin, aktivasi neutrofil, monosit makrofag dan sel endotel serta aktivasi komplemen, koagulasi, fibrinolitik, dan sistem kontak (Russel, 2006).



Gambar 1. Respons Imun Terhadap Infeksi Organisme (Annane dkk., 2005)

Toll-like receptors (TLR) mengatur mekanisme pertahanan tubuh dan berperan penting dalam aktivasi imun bawaan. *Toll-like receptors* adalah reseptor pada permukaan sel yang mengenali komponen molekuler dari mikroorganisme. Pada fase awal infeksi, TLR mengaktifasi sistem imun bawaan dan menghancurkan patogen dari makrofag, mengaktifasi *natural killer cells* (NK Cell) dan sistem komplemen. Pada fase kedua, TLR mengaktifasi sistem imun didapat dengan mengaktifasi limfosit T dan B. Disini produksi sitokin berperan penting. Makrofag dan monosit yang

teraktivasi adalah sel utama yang menghasilkan sitokin, tapi fibroblast, neutrofil dan sel endotel juga dapat menghasilkan sitokin.

Toll-like receptors-4 mengenali LPS bakteri gram negatif, TLR-2 mengenali peptidoglikan bakteri gram positif. Ikatan TLR dengan epitop pada mikroorganisme akan mengaktifkan *intracellular signal transduction pathway* yang mengaktifkan *cytosolic nuclear factor kappa beta* (NFkB). *Cytosolic nuclear factor* kB meningkatkan transkripsi sitokin. Sitokin akan mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi molekul permukaan dan memperkuat adhesi neutrofil dan endotel di tempat infeksi. Sitokin juga menyebabkan injuri sel endotel melalui induksi neutrofil, monosit, makrofag dan trombosit yang melekat pada sel endotel.

Sepsis mengaktifkan produksi dan pelepasan sitokin anti inflamasi. Interleukin-1 *receptor antagonist* (IL-1ra) menghambat IL-1, yang berikatan secara kompetitif dengan reseptor IL-1 dan menghambat kerja IL-1. Interleukin-1 *receptor antagonist* dihasilkan terutama oleh makrofag, beberapa studi gagal membuktikan bahwa pemberian IL-1ra pada sepsis dapat memperbaiki mortalitas pada sepsis (Nasronudin, 2007).

Systemic inflammatory respon syndrome, apapun penyebabnya memiliki patofisiologi yang sama. Sindrom yang timbul pada SIRS merupakan pertahanan hidup. Inflamasi merupakan respon tubuh terhadap penyebab non-spesifik, sedangkan kaskade inflamasi adalah proses kompleks yang melibatkan sistem imunologi seluler dan humoral, komplemen, dan

kaskade sitokin. Bone (1992) meringkaskan interaksi kompleks ini menjadi 3 tahap proses :

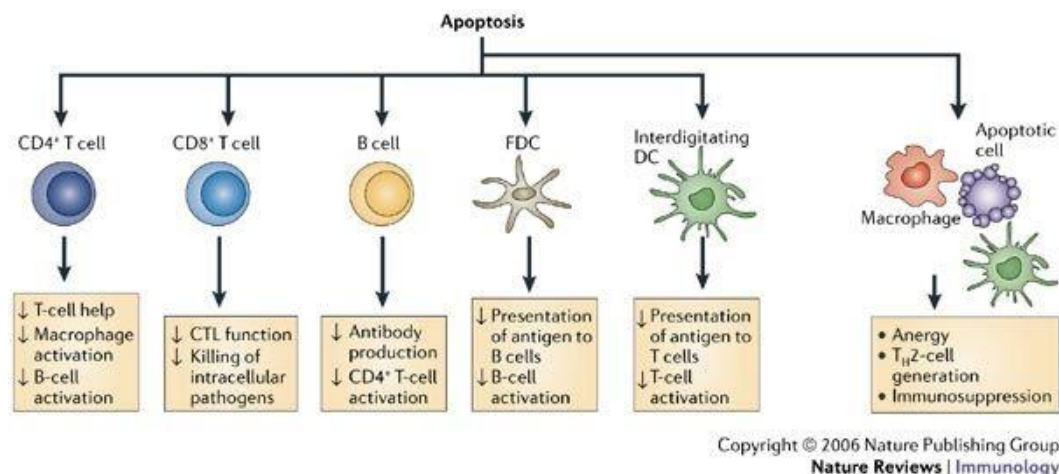
- a) Tahap I : setelah terjadi cedera jaringan, sitokin lokal yang diproduksi bertujuan untuk merangsang respon inflamasi sehingga mulai terjadi perbaikan luka dan pengaktifan sistem endotelial retikuler.
- b) Tahap II : sejumlah kecil sitokin lokal dilepaskan ke dalam sirkulasi untuk memperbaiki respon lokal. Hal ini akan mengakibatkan rangsangan terhadap *growth factor* dan makrofag serta trombosit. Fase akut ini biasanya dapat terkendali dengan berkurangnya mediator proinflamasi dengan pelepasan antagonis endogen. Tujuannya adalah homeostasis.
- c) Tahap III : jika homeostasis tidak tercapai, reaksi sistemik yang cukup signifikan akan terjadi. Sitokin yang dilepas tidak melindungi tetapi bersifat merusak. Konsekuensinya adalah pengaktifan sejumlah kaskade humoral dan pengaktifan sistem endotelial retikular, selanjutnya akan terjadi kehilangan integritas sirkulasi. Hal ini akan mengakibatkan disfungsi organ (Sri, 2011).

5. Apoptosis pada Sepsis

Meningkatnya apoptosis pada sel sel limfosit yang terjadi pada sepsis, berkontribusi terhadap *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS). Terdapat dua mekanisme utama yang menyebabkan apoptosis berkontribusi terhadap imun-paralisis pada pasien sepsis. Pertama, penurunan jumlah sel B dan sel T mengurangi kemampuan respon imun didapat maupun bawaan dengan cara penurunan jumlah sel dendritik, sel yang paling penting dalam

mempresentasikan antigen. Supresi imun (*immunoparalysis*) yang terjadi karena apoptosis yang menyebabkan sel limfosit berkontribusi terhadap infeksi sekunder.

Sel makrofag dan sel dendritik menyebabkan supresi imun oleh karena proses fagositosis sel limfosit menyebabkan pelepasan sitokin anti inflamasi seperti IL-10. Hal ini menyebabkan supresi sitokin proinflamasi dan juga inhibisi diferensiasi sel *type 1 T helper* (Th-1). Hasil akhirnya berupa induksi anergi dari sistem imun dan respon Th-2 dari sistem imun.



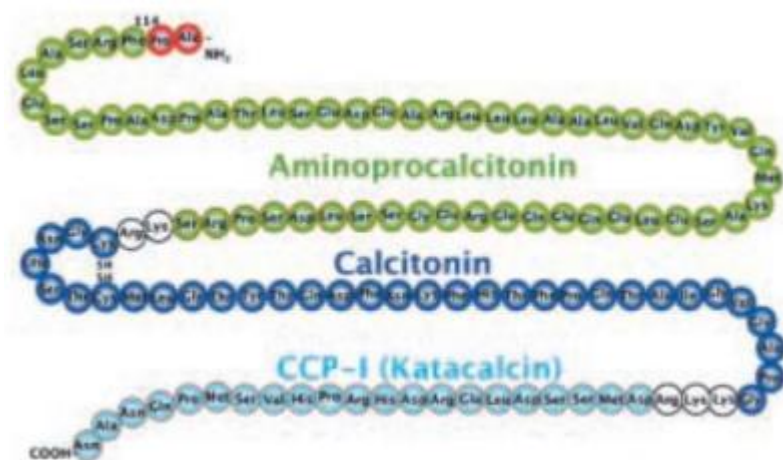
Gambar 2. Dampak Apoptosis terhadap Imun Sistem (Richard dan Donald, 2006)

Pada saat sel limfosit mengalami apoptosis yang dipercepat berlangsung, apoptosis spontan dari neutrofil yang terjadi karena sepsis akan tertunda, hal ini disebabkan oleh demarginasi neutrofil, dan stimulasi faktor pertumbuhan oleh *granulocyte colony stimulating factor*(G-CSF). Tingkat dari apoptosis limfosit berkorelasi dengan derajat beratnya sepsis, oleh karenanya bisa digunakan untuk menentukan kondisi pasien sepsis (membaik atau memburuk), dan jika perlu mengganti obat-obatan dengan melihat tingkat apoptosis limfosit di sirkulasi darah (Hotchkiss, 2005).

6. Biomarker Infeksi Bakteri

a) Peranan PCT sebagai *biomarker* infeksi bakteri

Procalcitonin adalah prohormon *calcitonin*, berupa peptida yang tersusun dari 116 asam amino yang dilepaskan oleh sel C tiroid dalam dengan konsentrasi yang sangat rendah ($<0,1$ ng/ml) pada kondisi normal (Buchori dan Prihatini, 2006).



Gambar 3. Dampak Apoptosis terhadap Imun Sistem (Marintua, 2015)

Pada infeksi bakteri yang berat atau sepsis, proteolisis spesifik gagal sehingga terjadi konsentrasi yang tinggi dari prekursor protein, begitu juga fragmen PCT dalam plasma. Asal mula sintesis PCT yang dirangsang oleh inflamasi belum diketahui dengan jelas saat ini. Sel-sel neuroendokrin di paru atau usus saat ini dianggap sumber utama PCT, karena pasien-pasien dengan tiroidektomi total tetap mampu menghasilkan PCT pada keadaan sepsis.

Produksi PCT dapat diinduksi dari manusia sehat dengan injeksi LPS dalam jumlah rendah. Peningkatan konsentrasi PCT, pertama kali terdeteksi 2 jam sesudah injeksi endotoksin dan mencapai puncaknya

setelah 12 jam. Setelah 2–3 hari, kadar PCT akan kembali normal. Induksi yang spesifik dan cepat oleh stimulus yang adekuat akan menimbulkan produksi yang tinggi dari PCT pada pasien dengan infeksi berat atau sepsis. Keadaan ini memperlihatkan patofisiologi PCT pada respon imun akut.

Pada orang sehat PCT diubah dan tidak ada sisa yang bebas ke aliran darah, karena itu kadar PCT tidak terdeteksi ($<0,1$ ng/ml). Tetapi selama infeksi berat yang bermanifestasi sistemik, kadar PCT dapat meningkat melebihi 100ng/ml. Berbeda dengan waktu paruh *calcitonin* yang hanya 10 menit, PCT memiliki waktu paruh yang panjang yaitu 25–30 jam (Silalahi, 2015).

b) Metode Pemeriksaan PCT

Pemeriksaan PCT terdiri dari beberapa metode pengukuran salah satunya adalah pemeriksaan otomatis, yang digunakan untuk pengukuran kuantitatif atau semikuantitatif dari PCT. Bahan pemeriksaan yang digunakan untuk pemeriksaan PCT berupa serum atau plasma tergantung pada metode pengukuran yang digunakan, dan tergantung pada uji yang dipilih, jumlah sampel yang diperlukan untuk pemeriksaan PCT 20 sampai 200 μ l. Waktu pemeriksaan yang digunakan untuk pemeriksaan PCT 19 menit sampai 2,5 jam. Kriteria yang paling penting untuk pemilihan metode pengukuran tergantung sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan. Perlu dicatat bahwa tidak setiap prosedur pengukuran dapat mengukur kisaran referensi yang lebih rendah (konsentrasi $<0,1$ ng/ml) dengan

akurasi yang cukup. Metode pengukuran PCT otomatis, dengan sensitivitas uji analitis sebesar 0,02 ng/ml, memiliki batas deteksi terendah dan juga presisi yang lebih baik.

Metode pengukuran PCT:

- 1) *Semi-quantitative* menggunakan *solid-phase-coupled immune diffusion* (misalnya uji PCT-Q).
- 2) Beragam prosedur kuantitatif: prosedur pengukuran manual, semi otomatis, atau otomatis untuk berbagai sistem laboratorium (Meisner, 2010).

Tes PCT awalnya didasarkan pada metode imunokimia manual (BRAHMS PCT *luminescence immuno assay*(LIA), sebelumnya dikenal sebagai LUMitest®-PCT). Uji PCT otomatis pertama, adalah BRAHMS Kryptor®, yang kemudian dihapus oleh *food and drug administration* (FDA) di tahun 2008. Baru-baru ini, Siemens dan Roche Healthcare telah bermitra dengan BRAHMS dalam pengembangan tes PCT untuk platform ADVIA Centaur® dan Roche (Lloyd dan Kuyt, 2012).

Tes PCT di RSUD menggunakan alat VIDAS. VIDAS BRAHMS PCT adalah reagen dengan tes kuantitatif otomatis yang digunakan pada instrumen VIDAS untuk penentuan PCT dalam serum manusia atau plasma (*lithium heparinate*) dengan menggunakan teknik *enzyme linked fluorescent immuno-assay*(ELFA). VIDAS BRAHMS PCT digunakan bersamaan dengan temuan laboratorium dan penilaian klinis lainnya sebagai alat bantu diagnostik di bidang sepsis.

Tabel 3. Karakteristik utama dari tiga pemeriksaan PCT.

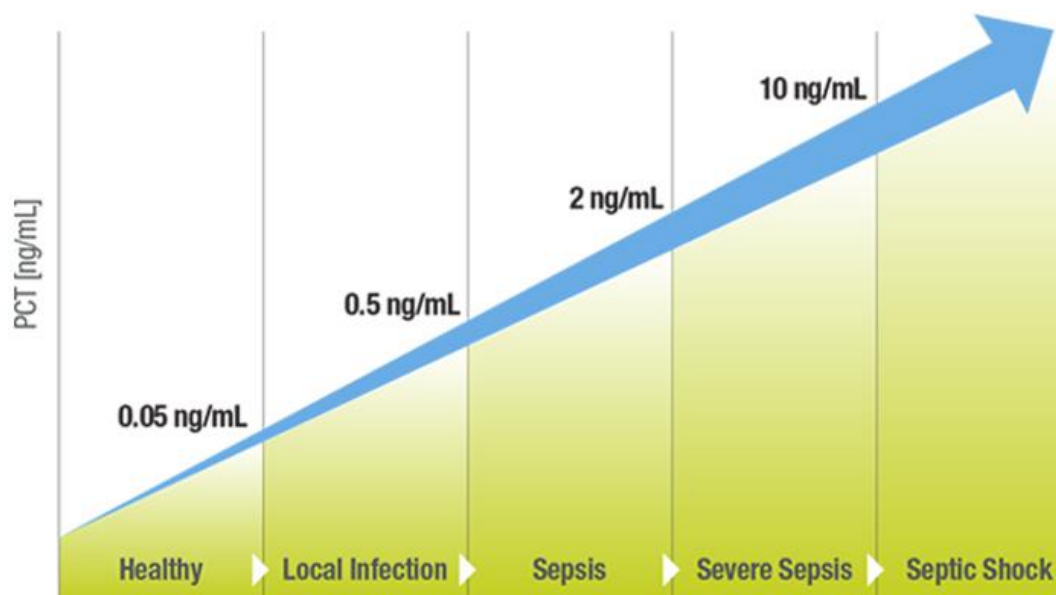
	<i>BRAHMS PCT sensitive Kryptor</i>	<i>Elecsys BRAHMS PCT</i>	<i>Siemens BRAHMS PCT</i>
<i>Instrument Method</i>	<i>Kryptor One-step sandwich time resolved amplified cryptate emission (TRACE)- technology immunoassay using two monoclonal antibodies</i>	<i>Roche Cobas® e601 Two-step two-site electro- chemiluminescence immunoassay (ECLIA) using a biotin labelled PCT- specific antibody, and a monoclonal PCT-specific antibody labelled with a ruthenium complex</i>	<i>ADVIA Centaur® One-step sandwich chemiluminescent immunoassay using three monoclonal antibodies Assay duration</i>
<i>Assay duration</i>	<i>19 minutes</i>	<i>18 minutes</i>	<i>26 minutes</i>
<i>Sample volume</i>	<i>50 µl + 100 µl void Low volume option: 30 µl + 50 µl</i>	<i>30 µl + 100 µl</i>	<i>100 µl + 100 µl void</i>
<i>Measuring range</i>	<i>0.02-50.00 ng/mL</i>	<i>0.02-100.00 ng/mL</i>	<i>0.02-75.00 ng/mL</i>
<i>Dilution</i>	<i>On-board automatic dilutions with BRAHMS PCT diluent for Kryptor systems</i>	<i>Manual dilutions made with patient PCT negative serum</i>	<i>On-board automatic dilutions made with ADVIA Centaur Multi- Diluent</i>
<i>Functional assay sensitivity</i>	<i>0.06 ng/mL</i>	<i>≤0.06 ng/mL</i>	<i><0.05 ng/mL</i>
<i>Analytical Sensitivity</i>	<i>0.02 ng/mL</i>	<i><0.02 ng/mL</i>	<i>0.02 ng/mL</i>
<i>Calibrators</i>	<i>1-point calibration Lyophilized material</i>	<i>2-point calibration Lyophilized material</i>	<i>2-point calibration Lyophilized material</i>
<i>Traceability</i>	<i>Highest available standard is specified by N- terminal amino- acid sequencing and mass analysis</i>	<i>Standardized against BRAHMS PCT LIA assay</i>	<i>Highest available standard is specified by N-terminal amino-acid sequencing and mass analysis</i>
<i>Speciment type</i>	<i>Serum, EDTA or heparinized plasma</i>	<i>Serum, EDTA or heparinized plasma</i>	<i>Serum, EDTA or heparinized plasma</i>

(Sumber: Lloyd dan Kuyl, 2012).Keterangan: PCT: procalcitonin, µl: mikroliter, ng/mL: nanogram/mililiter, LIA: *luminescence immuno essay*, EDTA: *ethylenediaminetetraacetic acid*.

Prinsip uji menggabungkan metode *sandwich immunoassay* satu tahap dengan ELFA. *The solid phase receptacle* (SPR®), berfungsi sebagai fase padat sekaligus perangkat pipet. Reagen untuk pengujian sudah siap digunakan dan telah dibuang terlebih dahulu dalam strip pereaksi yang disegel. Semua langkah pengujian dilakukan secara otomatis oleh instrumen. Sampel dipindahkan ke dalam sumur yang mengandung antibodi *anti-PCT* yang diberi label *alkaline phosphatase* (konjugasi). Campuran sampel / konjugasi dihisap dan dikeluarkan dari SPR beberapa kali. Operasi ini memungkinkan antigen untuk mengikat imunoglobulin yang menempel pada dinding interior SPR dan konjugat membentuk *sandwich*. Senyawa tak terikat dieliminasi selama tahap pencucian. Dua langkah deteksi dilakukan berturut-turut. Selama setiap langkah, substrat (*4-Metil-umbelliferyl fosfat*) dihisap dan dikeluarkan dalam SPR. Enzim konjugasi mengkatalisis hidrolisis substrat ini menjadi produk *fluorescent* (*4-Metil-umbelliferone*) yang fluoresensinya diukur pada 450 nm. Intensitas fluoresensi sebanding dengan konsentrasi antigen yang ada dalam sampel. Pada akhir pengujian, hasil secara otomatis dihitung oleh instrumen dalam kaitannya dengan dua kurva kalibrasi yang sesuai dengan dua langkah deteksi. Nilai ambang batas fluoresensi menentukan kurva kalibrasi yang akan digunakan untuk setiap sampel. Hasilnya kemudian dicetak (Anonim, 2007).

c) Hal-Hal yang Mempengaruhi Kadar PCT

Konsentrasi PCT berhubungan dengan ringan atau beratnya infeksi, tetapi tidak dipengaruhi oleh tipe kuman. Kadar PCT menurun pada pasien yang berhasil diterapi dengan antibiotik atau anti jamur yang efektif. Pada pasien penyakit kronis, nilai PCT dapat meningkat meskipun tidak berada dalam kondisi sepsis. Pada pasien *cardiogenic shock*, pasien dengan luka bakar, transplantasi jaringan juga dapat meningkatkan nilai PCT (Silalahi, 2015).



Gambar 4. Peningkatan PCT yang mencerminkan perkembangan dari kondisi sehat ke keadaan penyakit yang paling parah (sepsis parah dan syok septik)

Anonim, 2018 (www.thermofisher.com)

d) Neutrofil-Limfosit Rasio

Neutrofil limfosit rasio pada awalnya diteliti pada pasien kanker paru, kanker kolorektal dan transplantasi hati untuk karsinoma hepatoselular, dan nilai rasio ini berkorelasi erat dengan tingkat bertahan hidup pada pasien kanker seluruhnya. Pada terapi pasien penyakit jantung, Neutrofil limfosit juga berkembang sebagai suatu prediktor prognosis

pasien. Pada pasien gagal jantung kronis dan pasca operasi jantung koroner, hitung jenis limfosit dan NLR dapat digunakan sebagai prediktor tingkat bertahan hidup.

Neutrofil limfosit rasio sebagai biomarker infeksi bakteri pada 45 pasien yang positif infeksi bakteri dari kultur mikrobiologi didapatkan nilai tengah (median rasio N/L 11.73 pada infeksi bakteri dengan nilai *cut off value of* 6.2 dan nilai *area under curve* (AUC) 0.971 sebagai prediktor infeksi bakteri dan AUC 0.956 untuk membedakan bakteri dan infeksi virus (Hulob, 2011).

Penelitian yang sama juga telah dilakukan, dimana pada penelitian ini juga menemukan bahwa NLR dapat digunakan untuk diagnostik apendisitis (Yazici, 2010). Zahorec dkk. (2001) melakukan investigasi tentang penggunaan NLR pada pasien sepsis dan rasio ini dihubungkan dengan tingkat keparahan penyakit. Pasien dengan infeksi abdominal, pada kondisi preoperatif dijumpai peningkatan neutrofil (83,2 %) dan nilai limfosit yang rendah (9,5 %). Berlanjut ke kondisi pasca operasi, terjadi peningkatan neutrofil lebih lanjut (89,9%) dan penurunan limfosit yang bermakna (7%). Pada pasien sakit kritis dengan sepsis berat atau syok sepsis memiliki nilai peningkatan neutrofil yang lebih meningkat (94%) dan penurunan limfosit yang lebih berat 3,8%. Neutrofil limfosit rasio merupakan suatu parameter yang potensial terhadap bakteremia terutama pada pasien yang dicurigai infeksi paru komuniti.

Neutrofil limfosit rasio dapat menjadi *biomarker* tingkat keparahan sepsis dengan berbagai keuntungan diantaranya murah, tidak diperlukan pengambilan sampel tambahan. 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 NLR 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 (Ljungstrom, 2013).

e) **Kultur Darah**

Pemeriksaan kultur darah merupakan pemeriksaan yang paling efektif untuk mendiagnosis sepsis, namun membutuhkan waktu yang cukup lama. Kultur darah adalah satu prosedur yang paling penting untuk mendeteksi infeksi sistemik dan mendapatkan diagnosis definitif, dengan cara mengisolasi mikroorganisme dari darah atau situs lokal infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Faktor-faktor yang menentukan hasil dari kultur darah antara lain: waktu pengumpulan sampel darah, volume darah yang dibiakkan, lamanya pembiakan sampel darah, dan teknik yang digunakan untuk desinfeksi permukaan kulit sebelum pengambilan sampel. Pada beberapa penelitian, salah satu pemeriksaan kultur darah adalah kultur darah menggunakan media bifasik, caranya dengan menambahkan 1-3ml darah ke kultur media dan diinkubasi selama 5 hari pada suhu 25°C. Kultur harian media dievaluasi untuk melihat kekeruhan dan pertumbuhan bakteri

dan dalam kondisi pertumbuhan tersebut, digunakan media khusus untuk menentukan jenis dan kepekaan terhadap antibiotik (Ayudiatama, 2012).

7. Tipe Kesalahan yang Mempengaruhi Hasil Laboratorium

Tipe kesalahan yang mempengaruhi hasil laboratorium dengan metode atau instrumen apapun dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori yaitu:

a. Pra analitik

Kesalahan pra analitik terjadi sebelum spesimen pasien diperiksa untuk analit oleh sebuah metode atau instrumen tertentu.

- 1) Ketatausahaan (*clerical*)
- 2) Persiapan pasien (*patient preparation*)
- 3) Pengumpulan spesimen (*specimen collection*)
- 4) Penanganan sampel (*sampling handling*)

b. Analitik

Kesalahan analitik terjadi selama proses pengukuran dan disebabkan kesalahan acak atau kesalahan sistematis.

- 1) Reagen (*reagents*)
- 2) Peralatan (*instruments*)
- 3) Kontrol dan bakuan (*control dan standard*)
- 4) Metode analitik (*analytical method*)
- 5) Ahli teknologi (*technologist*)

c. Pasca analitik

Kesalahan pasca analitik terjadi setelah pengambilan sampel dan proses pengukuran dan mencakup kesalahan seperti kesalahan penulisan.

- 1) Perhitungan (*calculation*)
- 2) Cara menialai (*method evaluation*)
- 3) Ketatausahaan (*clerical*)
- 4) Penanganan informasi (*information handling*) (Sukorini dkk., 2010).

B. Landasan Teori

Sepsis merupakan infeksi yang disertai dengan respon inflamasi sistemik, keadaan ini muncul akibat interaksi antara bakteri yang menginfeksi dengan sistem kekebalan tubuh yang memicu respon peradangan/inflamasi. Mekanisme sepsis berkaitan dengan interaksi antara *host* dan *agent*, penyakit serta berbagai faktor pertahanan tubuh dan juga sifat toksik dan invasif bakteri. Hal-hal yang menentukan dari pihak *host* adalah jenis dan derajat penyakit sebelumnya, sumber bakteremi dan umur penderita. Sifat bakteri yang menunjang invasi ke dalam *host* adalah perlekatan ke permukaan mukosa, resistensi terhadap lisis, resistensi terhadap fagositosis, dihasilkannya toksin protein dan enzim. Sepsis, sindroma sepsis maupun syok septik dapat terjadi karena nidus infeksi pada rongga mulut seperti abses, selulitis, luka pasca bedah yang terinfeksi dan fokus lainnya yang dapat menyebabkan bakteri masuk ke dalam sirkulasi. Bakteri penyebab ini akan mengeluarkan toksin yang akan mempengaruhi komponen seluler tiap organ dan akhirnya menimbulkan aktivitas biologik tertentu.

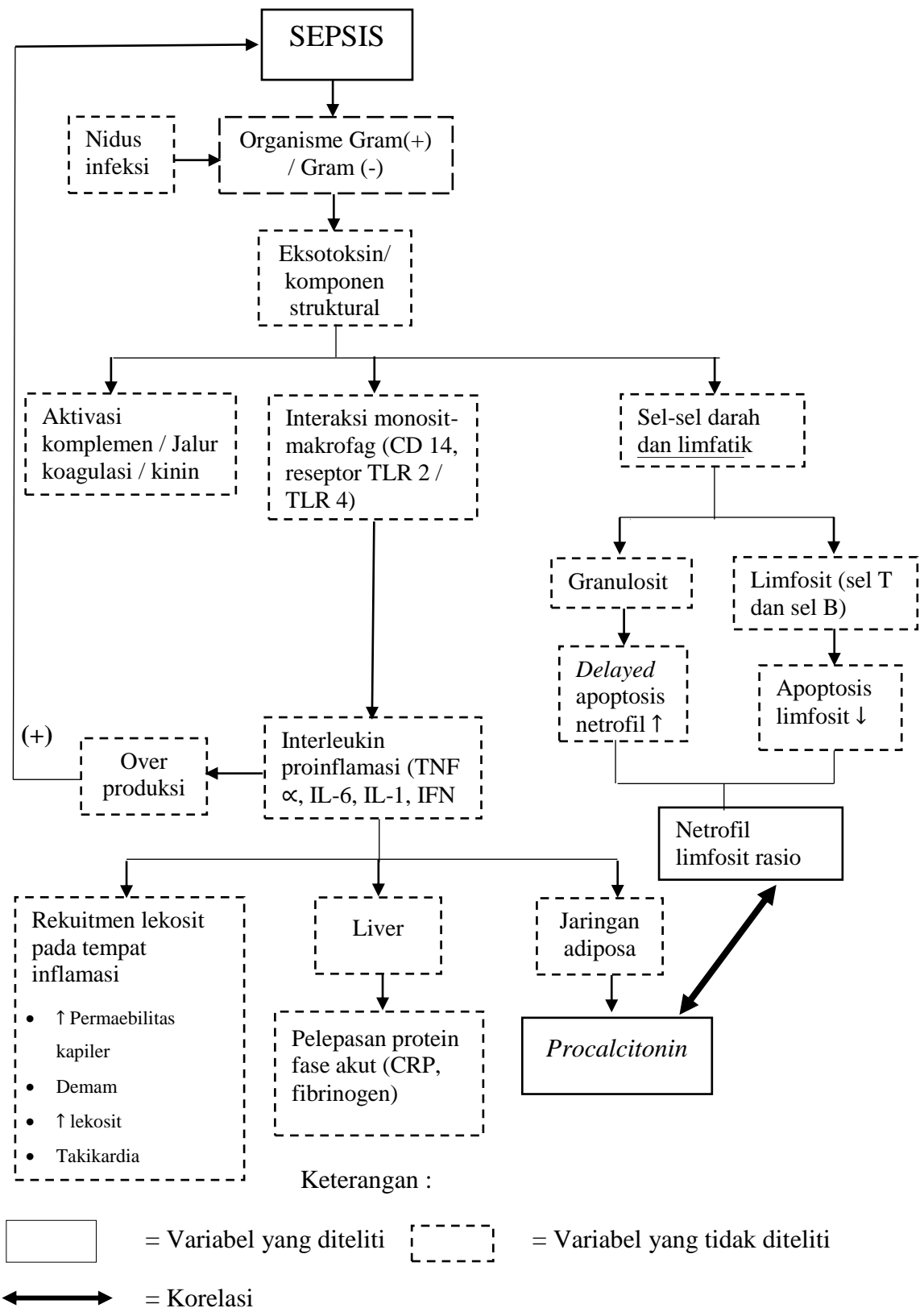
Endotoksin merupakan komponen LPS. Lipopolisakarida tidak bersifat toksik tetapi merangsang dikeluarkannya mediator-mediator radang yang bertanggung jawab pada manifestasi sepsis. Endotoksin/komponen struktural akan

menimbulkan reaksi yang berlebihan dari sistem imun dan menyebabkan aktivasi komplemen jalur koagulasi/kinin, interaksi monosit-makrofag (*cluster of differentiation* 14 (CD 14), reseptor TLR2/TLR 4) dan pelepasan mediator oleh sel-sel darah dan limfatik. Interaksi monosit-makrofag akan mensekresikan interleukin proinflamasi berupa *tumor necrosis factor* (TNF), IL-1, IL-6 dan interferon (IFN) yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Produksi interleukin proinflamasi (TNF, IL-1, IL-6 dan IFN) yang berlebih merupakan penanda positif sepsis. Produksi interleukin proinflamasi (TNF, IL-1, IL-6 dan IFN) dapat mengakibatkan rekrutmen leukosit pada tempat inflamasi yang dapat meningkatkan permeabilitas kapiler, demam, meningkatnya jumlah leukosit dan takikardia, pelepasan protein fase akut berupa CRP dan fibrinogen oleh organ hati dan sekresi PCT di jaringan adiposa yang dapat digunakan sebagai biomarker sepsis.

Pelepasan mediator inflamasi oleh sel-sel darah dan limfatik berupa granulosit dan limfosit (sel limfosit T dan sel limfosit B). Pelepasan mediator granulosit yaitu neutrofil dapat menyebabkan *delayed apoptosis* neutrofil meningkat dan pelepasan mediator sel limfosit T dan sel limfosit B menyebabkan apoptosis limfosit menurun kedua hal tersebut mengakibatkan NLR meningkat.

Procalcitonin adalah salah satu dari petanda inflamasi yang memiliki nilai akurasi yang baik, namun dibatasi oleh harga yang relatif mahal dan tidak semua sarana kesehatan dapat menyediakannya, oleh karena itu berdasarkan uraian di atas, apakah NLR dapat digunakan sebagai petanda yang dapat menggantikan PCT untuk memprediksi sepsis dengan baik, secara sederhana, murah dan juga mudah digunakan.

C. Kerangka Pikir Penelitian



D. Hipotesis

Terdapat korelasi antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dan dilakukan dengan menggunakan desain studi *cross-sectional*.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

1. Waktu

Penelitian ini dilakukan pada bulan April sampai Juni 2018.

2. Tempat

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSDM di Surakarta.

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien sepsis yang diperiksa di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSDM di Surakarta.

2. Sampel

Sampel adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling*, yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penilaian dimasukkan dalam penelitian sampai waktu tertentu sehingga jumlah pasien yang diperlukan terpenuhi.

a. Kriteria Inklusi

1. Pasien usia ≥ 18 tahun.
2. Didiagnosis sepsis oleh dokter penanggung jawab pasien.

b. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan gangguan hati yang didapatkan dari kadar SGPT dan gagal ginjal yang didapat dari kadar *creatinin*.

c. Besar Sampel

Penentuan besarnya sampel pada penelitian *cross sectional* ini digunakan rumus besar sampel untuk uji korelatif (Dahlan, 2009), yaitu:

$$N = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln [(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

$$N = \left[\frac{1,96 + 1,28}{0,5 \ln [(1+0,451)/(1-0,451)]} \right]^2 + 3$$

$$N = 48$$

Keterangan:

$Z\alpha$ = Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%, hipotesis dua arah, maka

$$Z\alpha = 1,96 \text{ (Dahlan, 2010).}$$

$Z\beta$ = Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 10%, maka didapatkan $Z\beta =$

$$1,28 \text{ (Dahlan, 2010).}$$

r = Korelasi (kepuustakaan)

Penelitian yang dilakukan oleh Silalahi (2011) memberikan hasil bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara NLR terhadap derajat keparahan sepsis dengan nilai $r=0,451$, dengan angka r dari kepuustakaan yang dimasukkan dalam rumus besar sampel didapatkan jumlah sampel

minimal pada penelitian ini adalah 48 subjek, untuk menghindari kesalahan dalam pemeriksaan kriteria inklusi ditambahkan 10 persen dari sampel sehingga didapatkan sampel sebanyak 53 orang.

D. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas (*independent*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar *procalcitonin*

- 1) Definisi: adalah prohormon *calcitonin*, berupa peptida yang terdiri atas 116 asam amino yang dilepaskan oleh sel C tiroid. Selama infeksi berat yang bermanifestasi sistemik, kadar PCT dapat meningkat.
- 2) Alat pengukuran: PCT diukur dalam serum atau plasma (Li Heparin) dengan metode ELFA dengan alat VIDAS BRAHMS PCT.
- 3) Satuan: ng/mL.
- 4) Skala pengukuran: merupakan variabel numerik kontinyu dengan skala rasio.
- 5) Harga rujukan:

Harga rujukan dapat dilihat pada tabel 3 berikut;

Tabel 4. Harga rujukan PCT

Kondisi penderita	Kadar PCT (ng/mL)
Normal	< 0,5
Imflamasi kronik dan penyakit autoimun	< 0,5
Infeksi virus	< 0,5
Infeksi lokal s.d berat	< 0,5
SIRS, multipel trauma, luka bakar	0,5–2
Infeksi berat, sepsis, kegagalan beberapa organ (<i>multiple organ failure</i>)	> 2 (paling sering 10–100)

(Buchori dan Prihatini, 2006).

2. Variabel Terikat (*dependent*)

Variabel terikat dari penelitian ini adalah NLR

1) *Neutrophyl*

Definisi: bagian sel darah putih kelompok granulosit yang berperan sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri dan proses inflamasi lainnya, serta menjadi sel yang pertama hadir ketika terjadi infeksi di suatu tempat.

2) *Lymphocyte*

Definisi: salah satu jenis sel darah putih yang berfungsi sebagai bagian dari sistem daya tahan tubuh. *Lymphocyte* terdiri dari tiga jenis yaitu sel B, sel T, dan sel *natural killer*.

3) *Neutrophyl-lymphocyte ratio*

Definisi: adalah nilai yang berasal dari perbandingan jumlah hitung *neutrophyl* dibagi jumlah hitung *lymphocyte*.

4) Alat pengukuran: metode *flowcytometry*. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan dengan alat Siemens Advia 120 *hematology analyzer*.

5) Satuan: -

6) Skala pengukuran: merupakan variabel numerik kontinyu dengan skala rasio.

7) Harga rujukan: nilai rujukan fisiologis tertinggi dari hitung *neutrophyl* adalah $6,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ dan nilai terendah rujukan fisiologis dari hitung *lymphocyte* adalah $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ maka batas tertinggi normal nilai NLR adalah 4,3 (Silalahi, 2015).

E. Alat dan Bahan

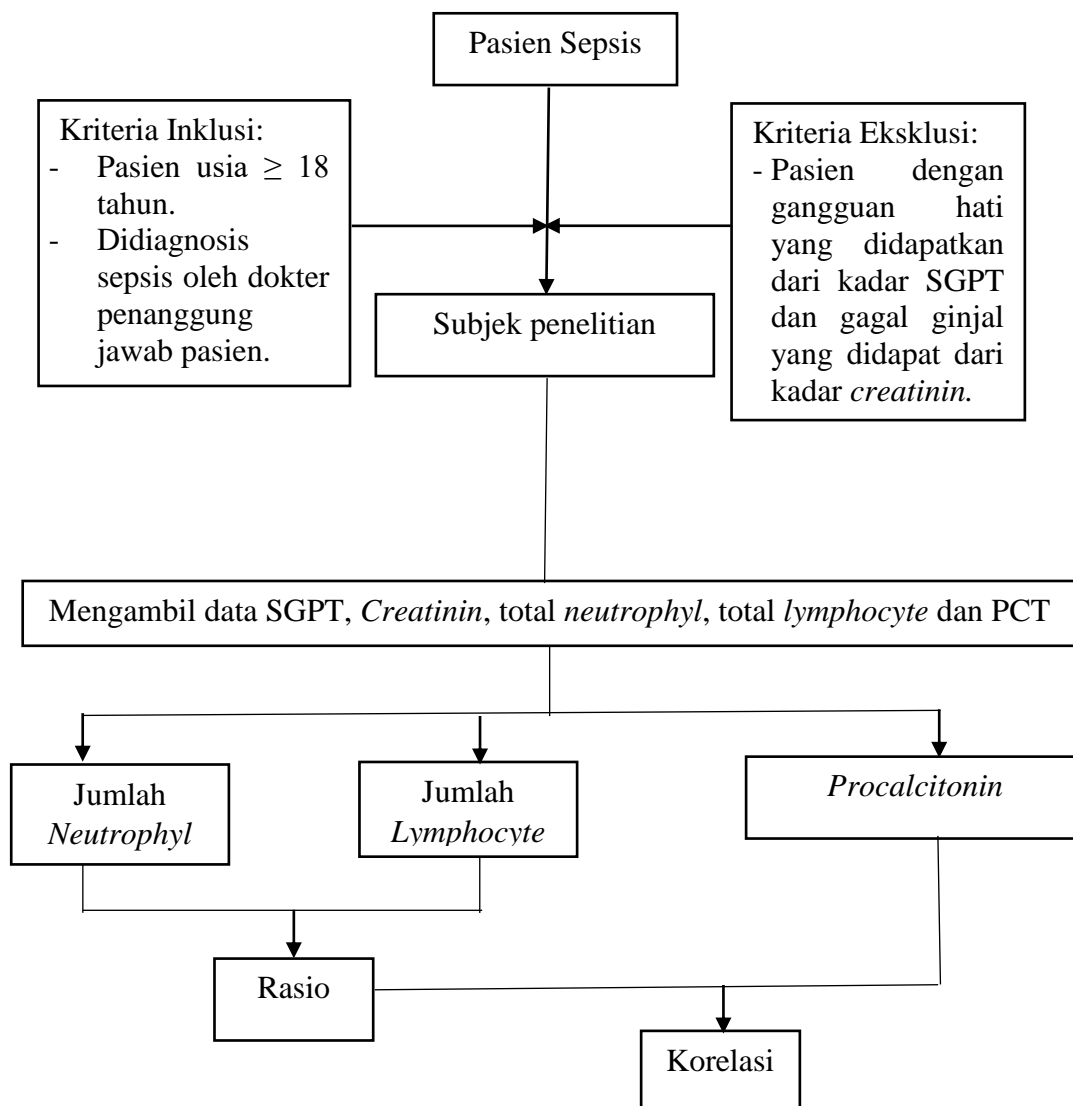
1. Alat

- a. Lembar observasi pasien
- b. Lembar hasil laboratorium klinik
- c. Lembar penjelasan tentang penelitian
- d. Lembar persetujuan ikut dalam penelitian
- e. Alat tulis

2. Bahan

Bahan dalam penelitian ini adalah serum atau plasma (Li Heparin) untuk pemeriksaan PCT dan sampel darah dengan antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan darah lengkap yang diperoleh dari pasien sepsis di RSUD di Surakarta.

F. Prosedur Penelitian



G. Teknik Pengumpulan Analisis Data

Data sekunder diperoleh dari data *laboratory information system* (LIS) dari bulan Januari 2018 sampai April 2018, pasien yang didiagnosis sepsis dari Laboratorium Patologi Klinik RSDM di Surakarta. Data karakteristik subjek penelitian disajikan dalam bentuk deskriptif. Uji statistik *Kolmogorof Smirnov* ≥ 50 dan *Saphiro Wilk* jika sampel < 50 digunakan untuk mengetahui distribusi

data. Uji Normalitas yang digunakan pada penelitian ini adalah *Kolmogorof Smirnov* karena jumlah sampel yang digunakan ≥ 50 . Semua nilai dinyatakan sebagai rerata \pm standar deviasi (SD). Korelasi antara kadar PCT dan NLR dianalisis menggunakan *Spearman* untuk data yang tidak terdistribusi normal sedangkan untuk data terdistribusi normal dianalisis dengan *Pearson*. Korelasi dua variabel pada penelitian ini menggunakan korelasi *Pearson* (r). Analisis statistik diolah menggunakan program komputer, uji statistik dianggap bermakna apabila $p < 0,05$ dan interval kepercayaan (IK) 95%.

H. Pertimbangan Etik

Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etika penelitian biomedis RSDM dan persetujuan pasien. Pernyataan bersedia sebagai subjek penelitian diperoleh setelah sebelumnya mendapat penjelasan singkat mengenai tujuan dan manfaat penelitian, serta teknik pengambilan sampel darah kepada pasien. Pasien menandatangani surat pernyataan bersedia menjadi subjek penelitian yang telah disediakan.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian yang berjudul “Korelasi antara *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan Kadar *Procalcitonin* pada Pasien Sepsis” telah dilakukan pada awal bulan April 2018 sampai Mei 2018, di Instalasi laboratorium patologi klinik RSDM di Surakarta.

1. Uji Kualitas Internal

Uji kualitas internal dilakukan untuk mengetahui mutu atau kualitas hasil pemeriksaan secara internal. Uji kualitas internal terdiri dari uji presisi (ketelitian) dan akurasi (ketepatan).

a. Uji Presisi

Uji presisi (ketelitian) dilakukan untuk mengetahui seberapa dekat suatu hasil pemeriksaan jika dilakukan berulang kali menggunakan sampel yang sama. Uji presisi meliputi uji presisi hari ke hari (*day to day*) yaitu dengan pemeriksaan satu contoh bahan kontrol diulang beberapa kali pada hari yang berbeda atau pada saat dilakukan uji kontrol harian dan uji presisi *within day* yaitu uji yang dilakukan pada hari yang sama diulang beberapa kali.

Pada Tabel 5. uji presisi yang dilakukan adalah uji presisi hari ke hari (*day to day*), diperoleh hasil nilai rerata kadar parameter *neutrophyl*, *lymphocyte*, leukosit, SGPT kontrol *high*, SGPT kontrol *low*,

creatinin kontrol *high*, *creatinin* kontrol *low*, PCT kontrol *high* dan PCT kontrol *low* secara berurutan adalah 57,32; 27,32; 3,48; 95,44; 34,67; 4,78; 1,67; 19,03; 17,65. Nilai SD yang diperoleh dari semua parameter yang diuji tidak ditemukan hasil yang melebihi 20% dari nilai rerata artinya hal ini menunjukkan variasi yang kecil. Koevisien variansi dari uji presisi kontrol tiap parameter menunjukkan hasil yang lebih kecil dari KV maksimum.

Tabel 5. Uji Presisi (Ketelitian)

Parameter Pemeriksaan (Satuan)	Rerata Kadar	SD	KV (%)	KV (%) Max*
<i>Neutrophyl</i> (%)				
• Lot A1035	57,32	2,58	4,50	8,55
• Lot A3035	70,67	3,10	4,39	
<i>Lymphocyte</i> (%)				
• Lot A1035	27,32	2,89	10,56	15
• Lot A3035	17,73	0,98	5,50	
Leukosit (µl)				
• Lot A1035	3,48	0,07	2,00	15
• Lot A3035	16,72	0,36	2,14	
SGPT (U/L)				
• Kontrol <i>High</i>	95,44	2,06	2,16	7
• Kontrol <i>Low</i>	34,67	2,20	6,34	
<i>Creatinin</i> (mg/dL)				
• Kontrol <i>High</i>	4,78	0,19	4,04	6
• Kontrol <i>Low</i>	1,67	0,07	4,36	
PCT (ng/ µl)				
• Kontrol <i>High</i>	19,03			
• Kontrol <i>Low</i>	17,65			

*Sumber: (Vis JY & Huisman A, 2016 & Depkes, 2008) Keterangan: (%) : persen, µl : mikroliter, U/L : unit/liter, mg/ dL : miligram/desiliter, ng/ µl : nanogram/mikroliter, SD: Standar deviasi, KV : Koefisien variasi, *max*: maksimum.

b. Uji Akurasi

Uji akurasi (ketepatan) dilakukan untuk melihat seberapa dekat nilai pemeriksaan dengan nilai sebenarnya atau untuk menilai adanya kesalahan acak atau sistematis atau keduanya. Akurasi dapat dilihat dari hasil pemeriksaan bahan kontrol dan dihitung sebagai d (%) dengan rumus $d\% = [(mean - NA)/NA]$, NA = nilai aktual atau sebenarnya dari bahan

kontrol. Nilai d (%) dapat bernilai positif atau negatif. Nilai positif jika menunjukkan nilai yang lebih tinggi dari nilai seharusnya (Depkes, 2008).

Pada tabel 6. diperoleh hasil rerata dari nilai kontrol parameter pemeriksaan yang terdiri dari *neutrophyl*, *lymphocyte*, leukosit, SGPT, *creatinin* dan PCT yang dilakukan setiap hari yang tidak menyimpang dari nilai rujukan, sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai kontrol *neutrophyl*, *lymphocyte*, leukosit, SGPT, *creatinin* dan PCT masuk dalam nilai rentang kontrol, artinya pengukuran pemeriksaan nilai kontrol *neutrophyl*, *lymphocyte*, leukosit, SGPT, *creatinin* dan PCT yang akurat.

Tabel 6. Uji Akurasi (Ketepatan)

Parameter Pemeriksaar (Satuan)	Kadar Parameter pemeriksaan / rujukan (Rerata / Rentang 2 SD)	Rerata Pengukuran	Simpulan	d%
<i>Neutrophyl</i> (%)	56,1 (41,1-71,1)	57,32	Masuk dalam rentang	-0,05
<i>Lymphocyte</i> (%)	28,9 (13,9-43,9)	27,32	Masuk dalam rentang	0,02
Leukosit (µl)	3,44 (2,765- 4,115)	3,48	Masuk dalam rentang	0,01
SGPT (U/L)				
• Kontrol <i>High</i>	99,5 (83-116)	95,44	Masuk dalam rentang	0,03
• Kontrol <i>Low</i>	33,8 (23,6-44)	34,67	Masuk dalam rentang	-0,04
<i>Creatinin</i> (mg/dL)				
• Kontrol <i>High</i>	4,85 (4,19-5,51)	4,78	Masuk dalam rentang	-0,01
• Kontrol <i>Low</i>	1,69 (1,39-1,99)	1,67	Masuk dalam rentang	-0,01
PCT (ng/mL)	17,7			

Keterangan: (%) : persen, µl : mikroliter, U/L : unit/liter , mg/ dL : miligram/desiliter, ng/ µl : nanogram/mikroliter, SD : Standar deviasi, d% : nilai bias.

2. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Penelitian ini melibatkan 53 orang sampel penelitian yang terdiri dari 23 (43,4%) pasien dengan usia 18-55 tahun dan 30 (56,6%) pasien > 55 tahun, sedangkan berdasarkan jenis kelamin diperoleh 24 pasien laki-laki (45,3%) dan 29 pasien perempuan (54,7 %). Data sekunder yang telah diolah berdasarkan karakteristik dasar pasien diperoleh nilai rerata leukosit sebesar

14.800 dengan standar deviasi 8. Nilai rerata SGPT adalah 42,9 dengan standar deviasi 46. Nilai rerata *creatinin* adalah 2,2 dengan standar deviasi 2. Nilai rerata persen *neutrophyl* adalah 82,5 dengan standar deviasi 13. Total *neutrophyl* adalah 12.210,0 dengan standar deviasi 7.693. Nilai rerata persen *lymphocyte* adalah 9,3 dengan standar deviasi 11. Total *lymphocyte* adalah 1.376,4 dengan standar deviasi 1.518.

Tabel 7. Karakteristik dasar pasien

Variabel	Satuan	Jumlah (%)	Rerata	SD
Usia				
• 18-55	Tahun	23 (43,4%)		
• >55		30 (56,6%)		
Jenis kelamin				
• Laki-laki		24 (45,3%)		
• Perempuan		29 (54,7%)		
Total Leukosit	/ μ l		14.800,0	8
<i>Neutrophyl</i>				
• Persen <i>Neutrophyl</i>	%		82,5	13
• Total <i>Neutrophyl</i>	/ μ l		12.210,0	7.693
<i>Lymphocyte</i>				
• Persen <i>Lymphocyte</i>	%		9,3	11
• Total <i>Lymphocyte</i>	/ μ l		1.376,4	1.518
SGPT	U/L		42,9	46
<i>Creatinin</i>	mg/dL		2,2	2

Sumber: data sekunder yang telah diolah tahun 2018. Keterangan:(%): persen, SGPT: *serum glutamic pyruvate transaminase*, μ l: mikroliter, U/L: unit/liter, mg/ dL: miligram/desiliter, ng/ μ l: nanogram/mikroliter, SD: Standar deviasi, min: minimal, max: maksimum.

3. Uji Normalitas

Data penelitian yang diperoleh kemudian dianalisis dengan statistik.

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh terdistribusi normal atau tidak, sehingga dapat ditentukan analisis data yang harus digunakan untuk mengolah data dalam statistik. Uji normalitas yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *Kolmogorov-smirnov* karena jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini lebih dari 50, yaitu 53 sampel. Kesimpulan dapat dilihat dari nilai Sig. yang akan muncul pada tabel uji

normalitas, apabila $p > 0,05$ maka data terdistribusi normal, sebaliknya jika $p < 0,05$ maka data tidak terdistribusi normal. Hasil uji normalitas pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 8.

Pada Tabel 8. data uji normalitas dengan uji *Kolmogorov-smirnov* pada PCT diperoleh nilai probabilitas sebesar 0,200 ($p > 0,05$) dan NLR diperoleh nilai probabilitas 0,200 ($p > 0,05$), dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa data tersebut terdistribusi normal, sehingga dilanjutkan uji korelasi *Pearson*.

Tabel 8. Uji Normalitas Data

	<i>Kolmogorov-smirnov</i>	<i>p- value</i>	<i>Sig. (2-tailed)</i>	Keterangan
NLR	0,059	0,200	$p > 0,05$	Normal
PCT (ng/mL)	0,093	0,200	$p > 0,05$	Normal

Keterangan: NLR: *neutrophyl-lymphocyte ratio*, PCT: *procalcitonin*, p: probabilitas, sig.: signifikansi.

4. Analisis Data

Uji korelasi *Pearson* antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis di RSUD di Surakarta diperoleh hasil sebagai berikut.

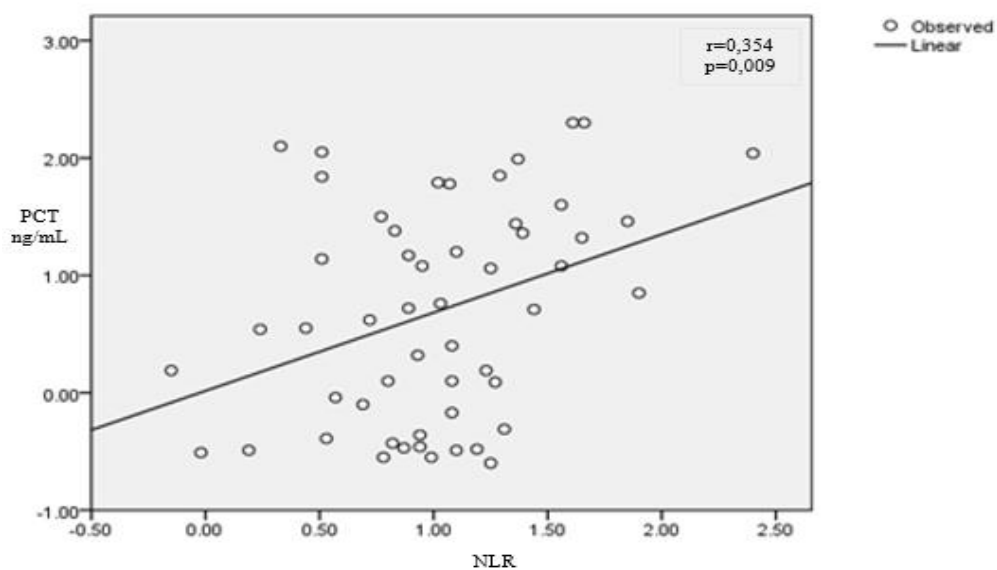
Tabel 9. Uji Korelasi

	Rerata \pm SD	r	P
NLR	28,8 \pm 15	0,354	0,009
PCT(ng/mL)	14,1 \pm 47		

Keterangan: NLR: *neutrophyl-lymphocyte ratio*, PCT: *procalcitonin*, p: probabilitas, sig.: signifikansi. $P < 0,05$ bermakna, $r = \text{pearson correlation}$.

Data pada penelitian ini diolah menggunakan bantuan komputer. Analisis data yang dilakukan pada penelitian ini untuk mengetahui apakah terdapat korelasi antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis. Analisis dilakukan menggunakan pengujian secara statistik dengan uji *Pearson* pada interval kepercayaan 95% ($p < 0,05$). Tabel 9. uji korelasi, diperoleh $r = 0,354$

dengan $p=0,009$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif, lemah dan bermakna antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis yang berarti apabila kadar PCT meningkat maka NLR akan meningkat pula. Grafik korelasi antara NLR dan PCT dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Grafik Korelasi Antara NLR dan PCT.

Interpretasi kekuatan korelasi dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Interpretasi Kekuatan Korelasi

Parameter	Nilai	Interpretasi
Kekuatan korelasi (r)	0,00 – 0,199	Sangat lemah
	0,20 – 0,399	Lemah
	0,40 – 0,599	Sedang
	0,60 – 0,799	Kuat
	0,80 – 1,000	Sangat Kuat
Nilai p	$p < 0,05$	Terdapat korelasi yang bermakna antara dua variabel yang di uji.
	$p \geq 0,05$	Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara dua variabel yang diuji.
Arah korelasi	(+) Positif	Searah, semakin besar nilai suatu variabel semakin besar pula nilai variabel lainnya.
	(-) Negatif	Berlawanan arah. Semakin besar nilai satu variabel, semakin kecil nilai variabel lainnya.

Sumber: (Dahlan, 2013)

B. Pembahasan

Faktor penyebab sepsis didominasi oleh infeksi bakteri sehingga diperlukan *biomarker* untuk identifikasi dini dibandingkan menunggu hasil konfirmasi pemeriksaan kultur mikroorganisme dalam pemberian antibiotik pada pasien. Kultur mikroorganisme merupakan metode definitif dalam konfirmasi adanya infeksi bakteri, namun pemeriksaan ini memerlukan waktu yang cukup lama dan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, kesalahan dalam teknis pengambilan sampel kultur. Penelitian ini menggunakan serum PCT yang pada saat ini menjadi parameter baku emas untuk memprediksi adanya infeksi bakteri pada pasien sepsis. Keterbatasan dan kekurangan penggunaan serum PCT sebagai parameter untuk memprediksi adanya infeksi bakteri pada pasien sepsis terletak pada biaya pemeriksaan PCT yang cukup mahal dan ketidaktersediaan pemeriksaan serum PCT di setiap unit pelayanan kesehatan.

Neutrophilia pada umumnya diikuti dengan suatu keadaan *lymphocytopenia* syok sepsis terjadi suatu proses marginasi atau redistribusi sel limfosit ke dalam sistem limfatik dan proses *apoptosis lymphocyte* yang sangat cepat. *Apoptosis lymphocyte* merupakan karakteristik dominan adanya sepsis dan keadaan ini akan terus menerus terjadi pada keadaan endotoksitemia. Pada pasien dengan syok sepsis, *apoptosis lymphocyte* sangat cepat terjadi dan akan berujung pada keadaan *lymphocytopenia* berat. Pengukuran biomarker NLR ini memiliki kelebihan yaitu mudah untuk dilakukan karena dapat dilihat dari pemeriksaan darah lengkap, tersedia di berbagai layanan rumah sakit serta memerlukan biaya

yang lebih murah dibandingkan pemeriksaan serum PCT, karena alasan tersebut peneliti berharap NLR dapat menjadi biomarker baru yang dapat memprediksi infeksi bakteri pada pasien sepsis.

Penelitian ini dilakukan pada pasien rawat inap di RSUD di Surakarta. Penelitian ini melibatkan 53 orang sampel penelitian yang terdiri dari 23 (43,4%) pasien dengan usia 18-55 tahun dan 30 (56,6%) pasien >55 tahun, sedangkan berdasarkan jenis kelamin diperoleh 24 pasien laki-laki (45,3%) dan 29 pasien perempuan (54,7%). Data sekunder yang telah diolah berdasarkan karakteristik dasar pasien diperoleh nilai rerata leukosit sebesar 14.800, dengan standar deviasi 8. Nilai rerata SGPT adalah 42,9 dengan standar deviasi 46. Nilai rerata *creatinin* adalah 2,2 dengan standar deviasi 2. Nilai rerata persen *neutrophil* adalah 82,5 dengan standar deviasi 13. Total *neutrophil* adalah 12.210 dengan standar deviasi 7.693. Nilai rerata persen *lymphocyte* adalah 9,3% dengan standar deviasi 11. Total *lymphocyte* adalah 1.376,4 dengan standar deviasi 1.518.

Analisis data yang dilakukan pada penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat korelasi antara NRL dengan kadar PCT pada pasien sepsis menggunakan pengujian secara statistik dengan uji *Pearson*. Uji korelasi *Pearson* diperoleh hasil diperoleh $r=0,354$ dengan $p=0,009$, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif, lemah dan bermakna antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis, yang berarti apabila kadar PCT meningkat maka NRL akan meningkat pula.

Neutrophil lymphocyte ratio memiliki peranan sebagai prediktor prognosis sepsis, walaupun secara statistik belum memiliki korelasi yang

kuat. Studi kasus yang dilakukan oleh Silalahi (2015) menunjukkan bahwa jumlah rerata *lymphocyte* pada pasien sepsis secara bermakna lebih rendah dibandingkan pasien infeksi non sepsis, dan sebaliknya nilai *neutrophyl* pada pasien sepsis lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pada infeksi non sepsis. Hal ini juga diikuti dengan perbedaan yang bermakna NLR pada pasien sepsis dibandingkan infeksi non sepsis. Studi ini juga menyatakan bahwa leukosit juga terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien sepsis dibandingkan dengan pasien non sepsis, meskipun pada penelitian ini diperoleh kesimpulan bahwa NLR belum dapat menjadi *biomarker* alternatif diagnostik infeksi bakteri pada pasien sepsis hal ini dikarenakan perolehan hasil uji korelasi antara NLR yang lemah terhadap serum PCT. Studi lain yang dilakukan oleh Ijungstrom dkk (2013) juga menyatakan bahwa NLR memiliki hubungan yang kuat dengan nilai PCT, semakin tinggi nilai PCT maka semakin tinggi juga nilai NLR.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Silalahi (2015) adalah penelitian tersebut memasukan kriteria pasien yang diduga sepsis dengan kadar PCT di bawah 2 ng/mL sebagai grup kontrol dengan kondisi klinis SIRS, sedangkan pada penelitian ini dilakukan pada pasien yang didiagnosis sepsis oleh dokter penanggung jawab pasien yang melakukan pemeriksaan PCT tanpa grup kontrol. Kelemahan penelitian ini adalah menggunakan data sekunder, sehingga peneliti tidak mengetahui adanya variabel luar yang tidak dapat dikendalikan, misalnya data mengenai status pasien pada 2 hari pertama pasca operasi, pasca trauma, luka bakar, dan pasien AIDS.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif, lemah dan bermakna antara NLR dengan kadar PCT pada pasien sepsis($r=0,354$, $p=0,009$).

B. Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya, disarankan untuk melakukan penelitian ini dengan menggunakan biomarker lain sebagai penanda sepsis seperti *eosinophil-leukocyte ratio* dan CRP.
2. Bagi klinisi pemeriksaan NLR dapat digunakan sebagai alternatif skrining pemeriksaan PCT pada pasien sepsis karena pemeriksaan NLR (laboratorium darah lengkap) lebih murah dan tersedia luas di unit pelayanan kesehatan bila dibandingkan dengan pemeriksaan kadar PCT.
3. Perlu penelitian lanjutan dengan menggunakan data primer sehingga dapat diketahui faktor-faktor yang mempengaruhi hasil penelitian dan menggunakan desain studi lainnya seperti desain *cohort*.

DAFTAR PUSTAKA

- Angus, Derek C., Carlos A., Pereira, P., Silva E. 2006. *Epidemiology of severe sepsis around the world. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. Vol. 6(2): 207-212
- Annane., Djillali., Eric Bellissant., Jean-Marc Cavaillon. 2005. Septic shock. *The Lancet*. The Lancet 365.9453:63-78.
- Anonim. 2018. Peningkatan PCT yang Mencerminkan Perkembangan dari Kondisi Sehat ke Keadaan Penyakit yang Paling Parah (Sepsis Parah dan Syok Septik). *Wwwthermofisher.com*.
- Ayudiatama, CS. 2012. Uji Diagnostik Prokalsitonin Dibandig Kultur Darah Sebagai Baku Emas untuk Diagnosis Sepsis Bakterial di RSUP Dr. Kariadi [skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Buchori dan Prihatini. 2006. Diagnosis Sepsis Menggunakan Procalcitonin. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, Vol 12, ISSN 0854-4263.
- Dahlan, MS. 2010. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel. Edisi ke-3. Jakarta: Salemba Medika
- Depkes RI. 2008. Pedoman Praktik Laboratorium Kesehatan yang Benar (*Good Laboratory Practice*). Jakarta: Departemen kesehatan.
- Darmawan, O., Gondowardaja, Y., Putra, K., Made, OK., 2014. *Rasio Neutrofil Limfosit Tinggi Sebagai Prediktor Luaran pada Penderita Stroke Iskemik Akut*. Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium Februari. Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali.
- Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D, Stephanie Eaton, M.D., Marc Moss, M.D. *The epidemiology of sepsis in the nited states from 1979 through 2000*. NEJM 2003
- Hotchkiss, RS dkk. 2005. *Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor andmitochondrial pathways*. J. Immunol.174, 5110–5118.
- Holub, N. 2011. Neutrophil to lymphocyte count ration as biomarker of bacterial infections. *Cent Eur J Med*.
- Irawan, D., Hamidah., Purwati., Triyono EA., Bramantono., Arfianto V dkk. 2012.. *Profil Penderita Sepsis Akibat Bakteri Penghasil ESBL*.

Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

- Ljungstrom, L. R., G., Jacobsson, and R. Andersson. 2013. *Neutrophil-lymphocyte count ratio as a biomarker of severe sepsis in Escherichia coli infections in adults*. Critical Care 17.2: 1-200.
- Lloyd dan Kuyl. 2012. *Comparison of Three Methods for Procalcitonin Analysis. Medical Tecnology SA*. Vol. 26(1).
- Luhulima, D., Marwito., Eva, O. 2017. *Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Bacterial Sepsis*. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. Vol. 23(3) 257-262.
- Mandal, BK., Wilkins, EG., Dunbar, EM., Mayon-White, RT. 2004. *Penyakit Infeksi*. Penerbit Erlangga. Jakarta.
- Marintua, DRS. 2015. Nilai Diagnostik dan Korelasi Rasio Netrofil-Limfosit dengan Serum Procalcitonin Sebagai Biomarker Infeksi Bakteri Pasien di Rumah Sakit Umum Pusat Adam Malik [tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatra Utara.
- Meisner, M. 2010. *Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Diagnosis*. UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen.
- Munford, RS. 2008. *Servere Sepsis and Septic Shock*. Critical Care Medicine. Chapter 325.
- Nasronudin. 2007. *Imunopatogenesis sepsis dan prinsip penatalaksanaan*. Dalam: Penyakit Infeksi di Indonesia, solusi kini dan mendatang, Airlangga university Press: 28-45.
- Nugroho, A., Suwarman., Muthalib, AN. 2013. *Hubungan Antara Rasio Neutrofil-Limfosit dan Skor Sequential Organ Failure Assesment pada Pasien yang Dirawat di Ruang Intesive Care Unit*. Jurnal Anestesi Perioperatif. Vol. 1(3): 189-96.
- Richard S. Hotchkiss dan Donald W. Nicholson. 2006. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nature Reviews Immunology*. Vol. 6: 813–822.
- Russel J.A. 2006. *Management of sepsis*. The New England Journal of medicine.
- Silalahi, B. 2015. Hubungan Antara Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio dengan Kadar Procalcitonin pada Pasien Sepsis [tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatra Utara.

- Silva, E., Passos, RDH., Ferri, MB., Poli de Figueiredo, LF. 2008. Sepsis: from bench to bedside. 63(1):109-20.
- Siner, JM. 2009. Sepsis: Definitions, Epidemiology, Etiology and Pathogenesis.
- Siquerira, RB., Patricia, AG., Calixto, LL., Roger, RV., Castro, MAP., Gomes, EM., Goreti, MAO dkk. 2011. *Sepsis: an update*. Rev Bras Ter Intensiva. 23(2): 207-216.
- Sofwan, R., Suhelda, S., Lembar, S. 2010. *Prokalsitonin Sebagai Kandidat Petanda Inflamasi pada Sepsis Neonatorum*. Damianus Journal of Medicine. Vol. 9(1), 38-44.
- Sri, Sunarmiasih. 2011. In Sepsis : *Pencetus gagal organ dan upaya penanggulangnya* [book auth.]. Indonesian Journal of Intensive Care Medicine. Indonesian Journal of Intensive Care Medicine. s.l. : Indonesian Journal of Intensive Care Medicine:25-33.
- Sukorini Usi., Kurniawan Dwi N., Rizki Mohammad., Hendriawan Bambang P.J. 2010. *Pemantapan mutu Internal Laboratorium*. Penerbit Alfa Media Yogyakarta.
- Yazici, M., Ozkısacık, S., Oztan, MO., Gursoy, H. 2010. *Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis*. The Turkish Journal of Pediatrics. Vol. 52: 400-3
- Zahorec R. 2001. *Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically*. Bratisl Med; 102: 5-14.

Lampiran1. Surat Pengajuan Penelitian



Nomor : 316 / H6 – 04 / 28.02.2018
 Lamp. : - helai
 Hal : Ijin Penelitian

Kepada :
Yth. Direktur
RSUD. dr. Moewardi
Di Surakarta

Dengan Hormat,

Guna memenuhi persyaratan untuk keperluan penyusunan Tugas Akhir (TA) bagi Mahasiswa Semester Akhir Program Studi D-IV Analis Kesehatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi, terkait bidang yang ditekuni dalam melaksanakan kegiatan tersebut bersamaan dengan ini kami menyampaikan ijin bahwa :

NAMA : MERY ELISABET
NIM : 10170675 N
PROGDI : D-IV Analis Kesehatan
JUDUL : Korelasi antara Neutrofit-Limfosit Rasio dengan Kadar Procalcitonin pada Pasien Sepsis di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta

Untuk ijin penelitian tentang korelasi antara neutrofit-limfosit rasio dengan kadar *procalcitonin* pada pasien sepsis di Instansi Bapak / Ibu.

Demikian atas bantuan dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Surakarta, 28 Februari 2018

Dekan,



Prof. dr. Marsetyawan HNE Soesatyo, M.Sc., Ph.D.

Lampiran 2. Bukti Pengajuan Kelayakan Etik

Form A2

file:///G:/Folder/FIX dr Lucia/Form A2.html



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSUD Dr. Moewardi
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret



BUKTI PENGAJUAN KELAIKAN ETIK

Yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa data yang saya isikan adalah benar.

Peneliti : Mery Elisabet
10170675N
Judul Penelitian : Korelasi antara NLR dengan Kadar Procalcitonin pada Pasien Sepsis di
Rumah Sakit Umum Daerah (RSDM) Dr. Moewardi di Surakarta
Lokasi Tempat Penelitian :



10170675N- 7637

Mengetahui
Petugas

Surakarta : 02 Mar 2018
Peneliti

()

(Mery Elisabet)
10170675N



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSUD Dr. Moewardi
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret



BUKTI PENGAJUAN KELAIKAN ETIK

Yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa data yang saya isikan adalah benar.

Peneliti : Mery Elisabet
10170675N
Judul Penelitian : Korelasi antara NLR dengan Kadar Procalcitonin pada Pasien Sepsis di
Rumah Sakit Umum Daerah (RSDM) Dr. Moewardi di Surakarta
Lokasi Tempat Penelitian :



10170675N - 7637

Mengetahui
Petugas

Surakarta : 02 Mar 2018
Peneliti

()

(Mery Elisabet)
10170675N

Lampiran 3. Ethical Clearence

3/9/2018 Form A2



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Dr. Moewardi General Hospital
RSUD Dr. Moewardi

School of Medicine Sebelas Maret University
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret



ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

Nomor : 330 / III / HREC / 2018

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas Maret
 Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify
 Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :
 Bahwa usulan penelitian dengan judul

Korelasi antara Neutrofil-Limfosit Rasio dengan Kadar Procalcitonin pada Pasien Sepsis di Rumah Sakit Umum Daerah (RSDM) Dr. Moewardi di Surakarta.

Principal investigator : Mery Elisabet
 Peneliti Utama : 10170675N

Location of research : Laboratorium Patologi Klinik
 Lokasi Tempat Penelitian

Is ethically approved
 Dinyatakan layak etik

Issued on : 09 Mar 2018

Chairman
 Ketua

Dr. Hari Wujoso, dr. Sp.FMM
 NIP. 19621022 199503 1 001

Lampiran 4. Surat Pengantar Penelitian



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI
 Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kode pos 57126 Telp (0271) 634 634,
 Faksimile (0271) 637412 Email : rsmoewardi@jatengprov.go.id
 Website : rsmoewardi.jatengprov.go.id

Surakarta, 20 Maret 2018

Nomor : 387 / DIK / III / 2018
 Lampiran : -
 Perihal : Pengantar Penelitian

Kepada Yth. :
Ka. Inst. Lab. Patologi Klinik

RSUD Dr. Moewardi
 di-
SURAKARTA

Memperhatikan Surat dari Dekan FIK-USB Surakarta Nomor : 316/H6-04/28.02.2018; perihal Permohonan Ijin Penelitian dan disposisi Direktur tanggal 05 Maret 2018, maka dengan ini kami menghadapkan siswa:

Nama : Mery Elisabet
NIM : 10170675 N
Institusi : Prodi D.IV Analis Kesehatan FIK-USB Surakarta

Untuk melaksanakan Penelitian dalam rangka pembuatan **Skripsi** dengan judul : **"Korelasi Antara Neutrofil -Limfosit Rasio dengan Kadar Procalcitonin pada Pasien Sepsis di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi"**.

Demikian untuk menjadikan periksa dan atas kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Kepala
 Bagian Pendidikan & Penelitian,

Ari Subagio, SE.,MM
 NIP. 19660131199503 1 002

Tembusan Kepada Yth.:

1. Wadiv Umum RSDM (sebagai laporan)
2. Arsip

RSDM Cepat, Tepat, Nyaman dan Mudah

Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,
 Faksimile (0271) 637412 Email : rsmoewardi@jatengprov.go.id
 Website : rsmoewardi.jatengprov.go.id

SURAT KETERANGAN

Nomor : 045 / 695 / 2018

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dr.dr. Suharto Wijanarko, Sp.U
Jabatan : Wakil Direktur Umum RSUD Dr. Moewardi

Dengan ini menerangkan bahwa:

Nama : Mery Elisabet
NIM : 10170675 N
Institusi : Prodi D.IV Analis Kesehatan FIK-USB Surakarta

Telah selesai melaksanakan penelitian di RSUD Dr. Moewardi dalam rangka penulisan **Skripsi** dengan judul "**Korelasi Antara Neutrofil -Limfosit Rasio dengan Kadar Procalcitonin pada Pasien Sepsis di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi di Surakarta**".

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surakarta, 10 Juli 2018
 a.n DIREKTUR RSUD Dr. MOEWARDI
 PROVINSI JAWA TENGAH
 Wakil Direktur Umum


 Dr.dr. Suharto Wijanarko, Sp.U
 Pembina Utama Muda
 NIP. 19610407 198812 1 001

Lampiran 6. Cara Kerja

a. Pemeriksaan *Procalcitonin*

- 1) Metode pemeriksaan: ELFA
- 2) Persyaratan sampel: serum, plasma (Li Heparin)
- 3) Nilai rujukan: < 0.05 ng/ml
- 4) Reagen/alat: VIDAS BRAHMS PCT
- 5) Pengambilan sampel darah:
 - a) Pengambilan sampel dilakukan oleh perawat bangsal RSDM, diperiksa di laboratorium Patologi Klinik RSDM dan diverifikasi oleh dokter Patologi Klinik RSDM.
 - b) Sampel darah diambil dari vena *mediana cubiti* yang terlebih dahulu dilakukan tindakan aseptik dengan alkohol 70% dan dibiarkan kering. Pengambilan darah sebanyak 5cc dilakukan dengan menggunakan *disposable syringe* 5cc yang dibagi atas 2 bagian. Bagian pertama sebanyak 1.8cc darah dengan antikoagulan *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) untuk pemeriksaan darah lengkap. Bagian kedua sebanyak 3cc darah tanpa antikoagulan dan diambil serumnya untuk pemeriksaan PCT. Pengambilan sampel darah dilakukan saat pasien masuk rumah sakit dan didiagnosis sepsis secara klinis.
 - c) Spesimen jenis dan koleksi serum manusia atau plasma (lithium heparinate). Untuk pasien tertentu, tes PCT harus dilakukan pada jenis tabung sampel yang sama. Karena EDTA menyebabkan penurunan nilai yang diukur, plasma yang dikumpulkan pada EDTA tidak boleh digunakan (untuk menguji). Sampel yang mengandung partikel fibrin

tersuspensi atau *stroma erythrocyte* harus disentrifugasi sebelum pengujian. Preparasi sampel:

- Tabung kering: tunggu sampel mengental dan disentrifugasi sesuai rekomendasi produsen tabung untuk menghilangkan fibrin.
- Tabung lainnya: ikuti rekomendasi produsen tabung.
- Sampel yang disimpan beku: setelah dicairkan, semua sampel ini harus diklarifikasi dengan cara sentrifugasi.

Catatan: Hasil tabung sampel darah mungkin berbeda dari satu pabrik dengan produsen lainnya tergantung pada bahan dan aditif yang digunakan. Tanggung jawab masing-masing laboratorium untuk memvalidasi jenis tabung sampel yang digunakan dan mengikuti rekomendasi produsen tabung.

d) Stabilitas sampel

Sampel yang dipisahkan dari gumpalan dapat disimpan pada suhu 2-8 °C sampai 48 jam; jika penyimpanan lebih lama diperlukan, untuk sampel yang beku pada -25 ± 6 °C. Penyimpanan sampel beku selama enam bulan tidak mempengaruhi kualitas hasil. Tiga siklus pembekuan / pencairan harus divalidasi. Disarankan untuk tidak menggunakan sampel hemolitik, lipemik dan ikterik.

6) Prinsip tes: ELFA

7) Total durasi pemeriksaan : 30 menit.

8) Langkah kerja pemeriksaan PCT

- a) Keluarkan reagen yang dibutuhkan dari kulkas.

- b) Gunakan satu strip PCT dan satu PCT SPR untuk masing-masing sampel, kontrol atau kalibrator yang akan diuji. Pastikan kantong penyimpanan telah disegel kembali setelah SPRs yang dibutuhkan dikeluarkan.
- c) Ketik atau pilih "PCT" pada instrumen untuk memasukkan kode uji Kalibrasi harus diidentifikasi dengan "S1" dan dengan "S2", dan diuji dalam rangkap dua. Jika kontrol perlu diuji, harus diidentifikasi dengan C1 dan C2 dan diuji sendiri.
- d) Campurkan kalibrator dan / atau kontrol dengan menggunakan *vortex-type* pengaduk.
- e) Pipet 200 μ L kalibrator, kontrol atau sampel ke dalam sampel dengan baik
- f) Masukkan SPR dan strip ke instrumen. Periksa secara pasti label warna dengan kode pemeriksaan pada SPRs dengan reagen strip yang sesuai.
- g) Lakukan tes segera. Semua langkah uji dilakukan secara otomatis oleh instrumen. Pemeriksaan akan selesai dalam waktu kira-kira 20 menit.
- h) Setelah pengujian selesai, pindahkan SPRs dan strip dari instrumen.
- i) Atur penggunaan SPRs dan secara tepat.

9) Kalibrasi

Kalibrasi, dengan menggunakan dua buah kalibrator yang disediakan dalam kit, harus dilakukan setiap kali ada reagen baru,

setelah data *master lot entry* (kartu MLE) telah dimasukkan, dan kemudian setiap 28 hari. Operasi ini menyediakan kurva kalibrasi khusus instrumen dan mengkompensasi kemungkinan variasi kecil dalam sinyal uji selama masa simpan kit. Kalibrasi, yang diidentifikasi oleh S1 dan S2, harus diuji secara duplikat (lihat Manual Operator VIDAS) dalam jangka yang sama. Nilai kalibrasi harus berada dalam rentang nilai fluoresensi relatif (RFV). Jika hasil tidak dalam rentang nilai fluoresensi relatif, maka dilakukan kalibrasi ulang dengan menggunakan S1 dan S2.

10) Interpretasi Hasil

Setelah pengujian selesai, hasilnya dianalisis secara otomatis oleh komputer menggunakan dua kurva kalibrasi yang tersimpan pada instrumen; Konsentrasi dinyatakan dalam ng / mL. Dengan VIDAS PC, jika hasil yang diperoleh $< 0,05$ ng / mL, laporan tercetak akan mencakup alarm " $J2 > J4$ & $J2 - J0 < RFV \text{ threshold}$ " dan *** akan menjadi indikasi untuk RFV. Alarm ini, yang dihubungkan dengan mode bacaan teknik VIDAS BRAHMS PCT (pembacaan ganda), tidak mempertanyakan konsentrasi yang diukur. Karena tidak ada standar internasional, PCS VIDAS BRAHMS dikalibrasi terhadap panel internal sera manusia dengan konsentrasi PCT yang diketahui. Dalam kasus *follow up* pasien, dianjurkan untuk menggunakan teknik uji PCT yang sama. Sampel dengan konsentrasi PCT > 200 ng / mL harus diuji ulang setelah dilusi dengan 1/10 (1 volume sampel + 9 volume sampel

negatif PCT). Jika faktor pengenceran belum masuk saat daftar pekerjaan dibuat (lihat *manual operator*), kalikan hasilnya dengan faktor pengenceran untuk mendapatkan konsentrasi sampel. Interpretasi hasil tes harus dilakukan dengan mempertimbangkan riwayat pasien, dan hasil tes lain yang dilakukan.

Selama penelitian yang dilakukan pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif, diperoleh hasil berikut:

- Konsentrasi $< 0,5$ ng /mL merupakan risiko rendah sepsis berat dan / atau syok septik.
- Konsentrasi > 2 ng /mL merupakan risiko tinggi sepsis berat dan / atau syok septik.

Meskipun demikian, konsentrasi $< 0,5$ ng/mL tidak menyingkirkan infeksi, karena infeksi lokal (tanpa tanda sistemik) yang dapat dikaitkan dengan konsentrasi rendah tersebut, atau infeksi sistemik pada tahap awalnya (< 6 jam). Selanjutnya, peningkatan PCT dapat terjadi tanpa infeksi. Konsentrasi PCT antara 0,5 dan 2,0 ng/mL harus diinterpretasikan dengan mempertimbangkan riwayat pasien. Dianjurkan untuk menguji ulang PCT dalam waktu 6-24 jam jika ada konsentrasi < 2 ng/mL.

11) Presisi dan Akurasi

a) Presisi

Presisi (ketelitian) adalah nilai yang menunjukkan seberapa dekat suatu hasil pemeriksaan jika dilakukan berulang

kali menggunakan sampel yang sama. Ketelitian dipengaruhi oleh kesalahan acak yang tidak dapat dihindari. Presisi dinyatakan dalam nilai koefisien variasi (KV) yang dihitung menggunakan rumus berikut:

$$KV (\%) = \frac{SD \times 100}{\bar{X}}$$

Keterangan:

KV= Koefisien variasi

SD= Standar deviasi (simpang baku)

\bar{X} = Rata-rata hasil pemeriksaan berulang

Presisi (ketelitian) sering dinyatakan juga sebagai impresisi (ketidak telitian) semakin kecil nilai KV (%) semakin teliti sistem atau metode tersebut dan sebaliknya.

- b) Akurasi (ketepatan) atau inakurasi (ketidaktepatan) dipakai untuk menilai adanya kesalahan acak atau sistematis atau keduanya (total). Nilai akurasi menunjukkan kedekatan hasil terhadap nilai sebenarnya yang telah ditentukan oleh metode standar. Kesalahan acak ditunjukkan dengan distribusi hasil pemeriksaan yang tersebar di sekitar nilai pusat. Pergeseran hasil pemeriksaan dari hasil sebenarnya menunjukkan kesalahan sistemik. Kesalahan total menunjukkan berapa besar kesalahan jika komponen kesalahan acak dan sistemik terjadi bersamaan pada arah yang sama. Akurasi (ketepatan) dinilai dari hasil pemeriksaan bahan kontrol dan dihitung sebagai nilai biasnya (d%):

$$d (\%) = \frac{x - NA}{NA}$$

Keterangan:

$d (\%)$ = Nilai bias

x = Hasil pemeriksaan bahan kontrol

NA = Nilai aktual atau sebenarnya dari bahan kontrol

Nilai $d (\%)$ dapat positif atau negatif. Nilai positif menunjukkan nilai yang lebih tinggi dari seharusnya. Nilai negatif menunjukkan nilai yang lebih rendah dari seharusnya (Depkes, 2008).

b. Pemeriksaan Netrofil dan Limfosit Rasio

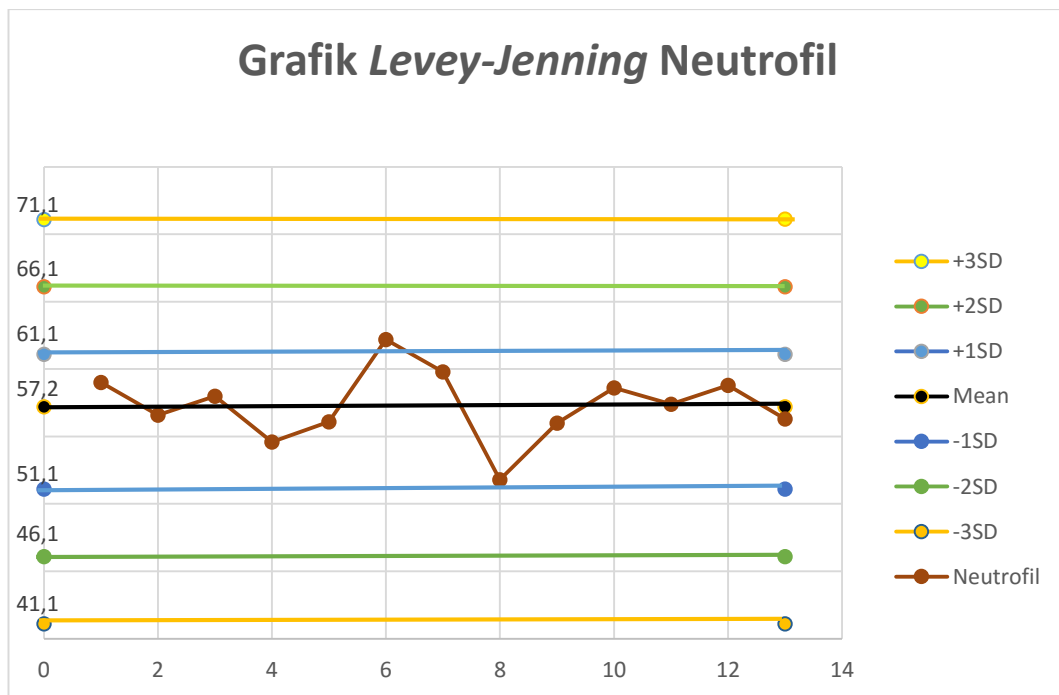
Darah dengan antikoagulan EDTA segera dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan morfologi darah tepi. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan dengan alat Siemens Advia 120 *hematology analyzer* buatan USA dengan spesifikasi M.A.P.S.S (*multi-angle polarized scatter separation*) untuk mengklasifikasi hitung jenis sel darah putih. Nilai normal dari hitung jenis neutrofil absolut : $2,7 - 6,5 \times 10^3/\text{mL}$, limfosit absolut : $1,5 - 3,7 \times 10^3/\text{mL}$

Lampiran 7. Data *Quality Control* Pemeriksaan Kadar *Neutrophyl*

Lot A 1035

No	Tanggal	Kadar
1	04/04/18	59
2	04/05/18	56,6
3	04/06/18	58
4	04/09/18	54,6
5	04/10/18	56,1
6	04/11/18	62,2
7	04/12/18	59,8
8	04/13/18	51,8
9	04/16/18	56
10	04/17/18	58,6
11	04/18/18	57,4
12	04/19/18	58,8
13	04/20/18	56,3

Mean	57,32
SD	2,58
CV (%)	4,50



Lot A 3035

No	Tanggal	Kadar
1	04/23/18	71
2	04/24/18	76,7
3	04/25/18	69,2
4	04/26/18	68,6
5	04/27/18	70
6	04/30/18	68,5

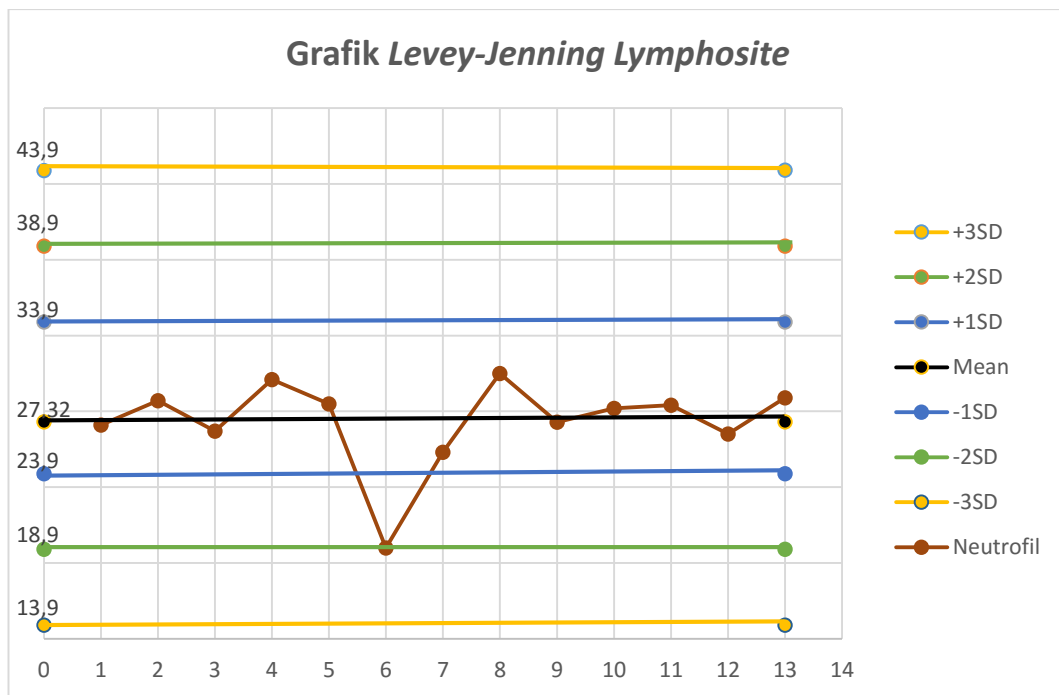
Mean	70,67
SD	3,10
CV (%)	4,39

Lampiran 8. Data *Quality Control* Pemeriksaan Kadar *Lymphocyte*

Lot A 1035

No	Tanggal	Kadar
1	04/04/18	27,1
2	04/05/18	28,7
3	04/06/18	26,7
4	04/09/18	30,1
5	04/10/18	28,5
6	04/11/18	19
7	04/12/18	25,3
8	04/13/18	30,5
9	04/16/18	27,3
10	04/17/18	28,2
11	04/18/18	28,4
12	04/19/18	26,5
13	04/20/18	28,9

Mean	27,32
SD	2,89
CV (%)	10,56



Lot A 3035

No	Tanggal	Kadar
1	04/23/18	16,1
2	04/24/18	17,5
3	04/25/18	18,5
4	04/26/18	18,7
5	04/27/18	17,3
6	04/30/18	18,3

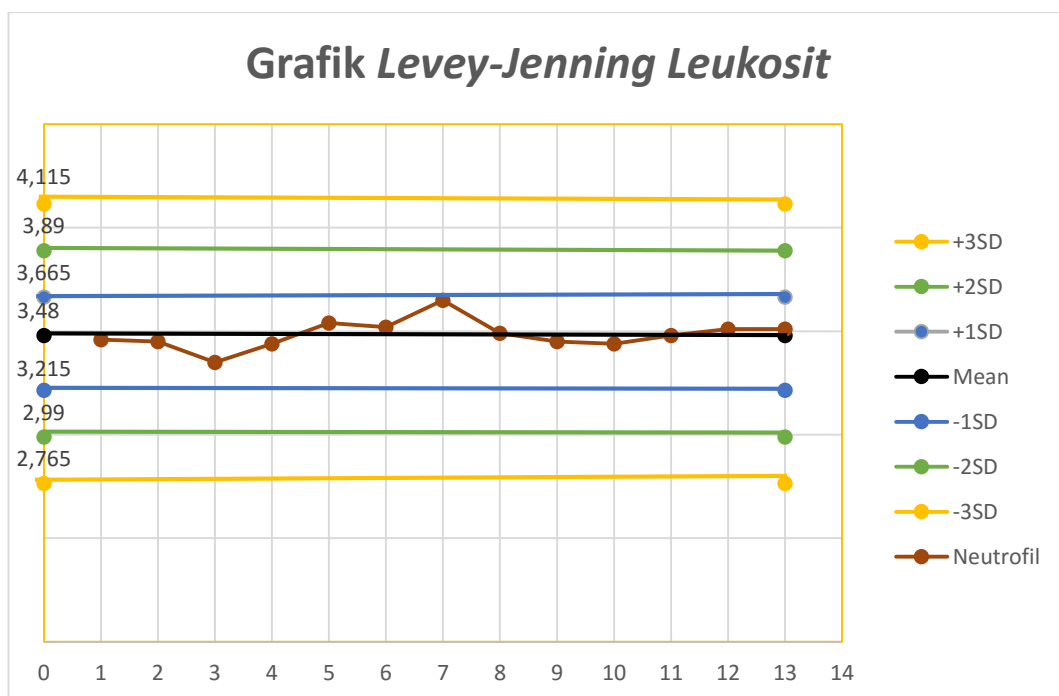
Mean	17,73
SD	0,98
CV (%)	5,50

Lampiran 9. Data *Quality Control* Pemeriksaan Kadar Leukosit

Lot A 1035

No	Tanggal	Kadar
1	04/04/18	3,46
2	04/05/18	3,45
3	04/06/18	3,35
4	04/09/18	3,44
5	04/10/18	3,54
6	04/11/18	3,52
7	04/12/18	3,65
8	04/13/18	3,49
9	04/16/18	3,45
10	04/17/18	3,44
11	04/18/18	3,48
12	04/19/18	3,51
13	04/20/18	3,51

Mean	3,48
SD	0,07
CV (%)	2,00



Lot A 3035

No	Tanggal	Kadar
1	04/23/18	17,07
2	04/24/18	17,18
3	04/25/18	16,33
4	04/26/18	16,8
5	04/27/18	16,53
6	04/30/18	16,39

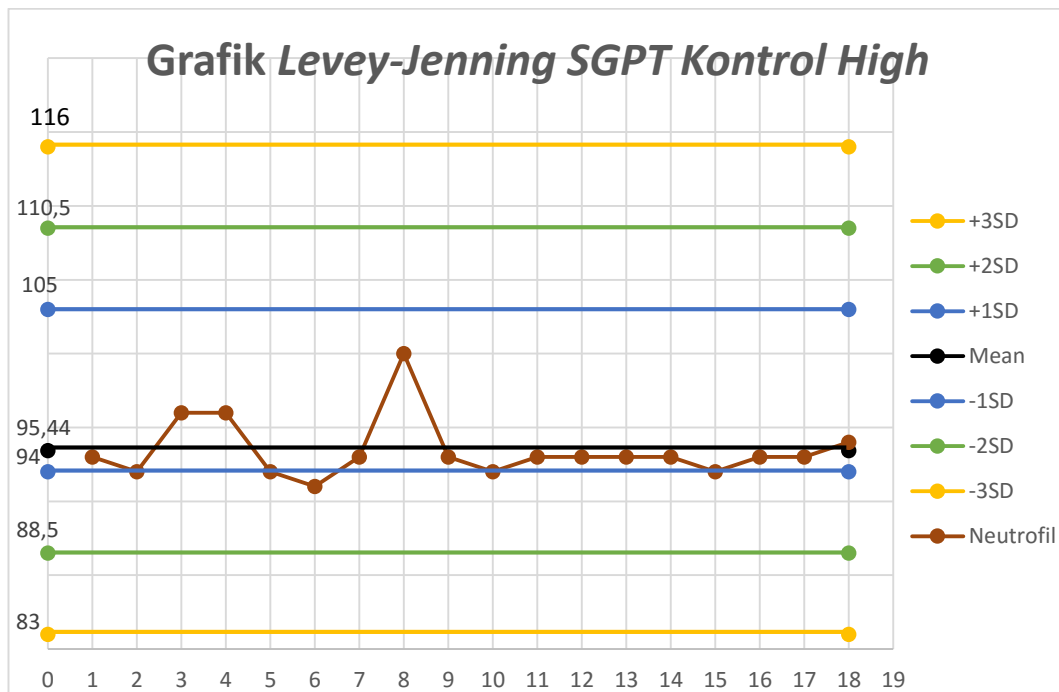
Mean	16,72
SD	0,36
CV (%)	2,14

Lampiran 10. Data *Quality Control* Pemeriksaan Kadar SGPT

Kontrol High

No	Tanggal	Kadar
1	04/02/18	95
2	04/06/18	94
3	04/09/18	98
4	04/10/18	98
5	04/11/18	94
6	04/12/18	93
7	04/13/18	95
8	04/16/18	102
9	04/17/18	95
10	04/18/18	94
11	04/19/18	95
12	04/20/18	95
13	04/23/18	95
14	04/24/18	95
15	04/25/18	94
16	04/26/18	95
17	04/27/18	95
18	04/30/18	96

Mean	95,44
SD	2,06
CV (%)	2,16



Kontrol low

No	Tanggal	Kadar
1	04/02/18	3,8
2	04/06/18	3,8
3	04/09/18	3,7
4	04/10/18	3,9
5	04/11/18	3,8
6	04/12/18	3,8
7	04/13/18	3,8
8	04/16/18	3,9
9	04/17/18	3,7
10	04/18/18	3,8
11	04/19/18	3,8
12	04/20/18	3,9
13	04/23/18	3,7
14	04/24/18	3,8
15	04/25/18	3,7
16	04/26/18	3,8
17	04/27/18	3,8
18	04/30/18	3,8

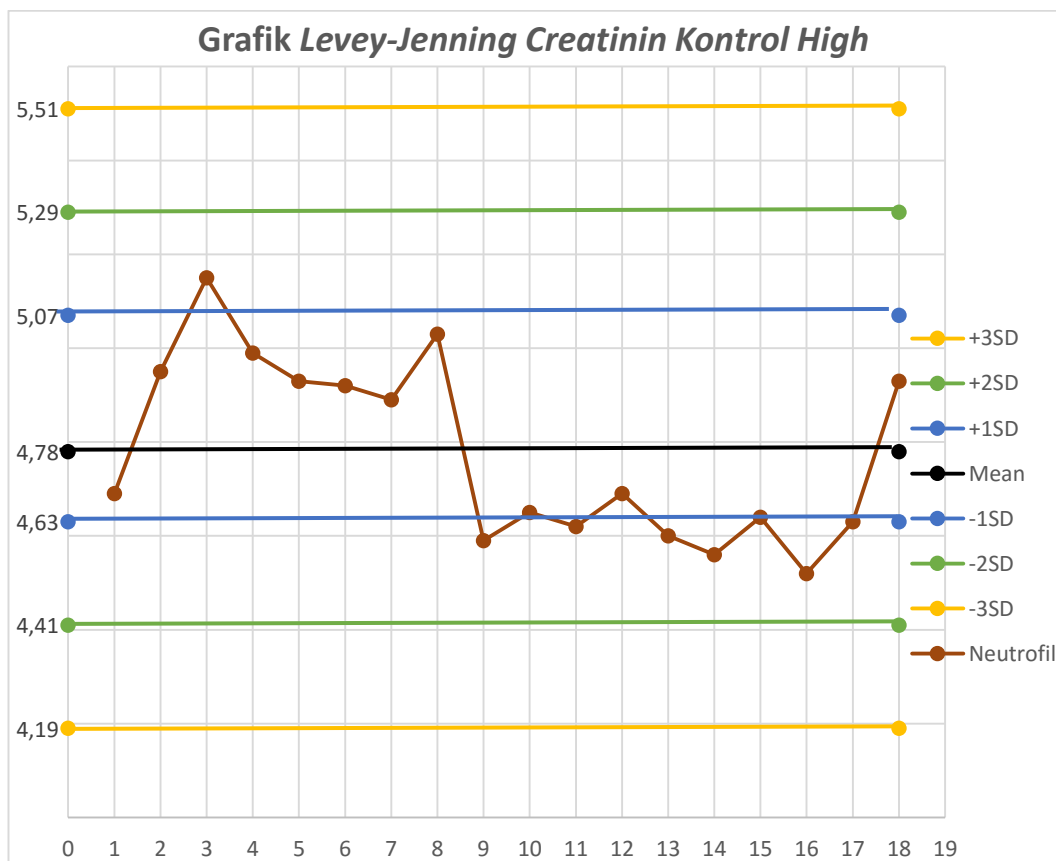
Mean	3,79
SD	0,06
CV (%)	1,68

Lampiran 11. Data *Quality Control* Pemeriksaan Kadar *Creatinin*

Kontrol High

No	Tanggal	Kadar
1	04/02/18	4,69
2	04/06/18	4,95
3	04/09/18	5,15
4	04/10/18	4,99
5	04/11/18	4,93
6	04/12/18	4,92
7	04/13/18	4,89
8	04/16/18	5,03
9	04/17/18	4,59
10	04/18/18	4,65
11	04/19/18	4,62
12	04/20/18	4,69
13	04/23/18	4,6
14	04/24/18	4,56
15	04/25/18	4,64
16	04/26/18	4,52
17	04/27/18	4,63
18	04/30/18	4,93

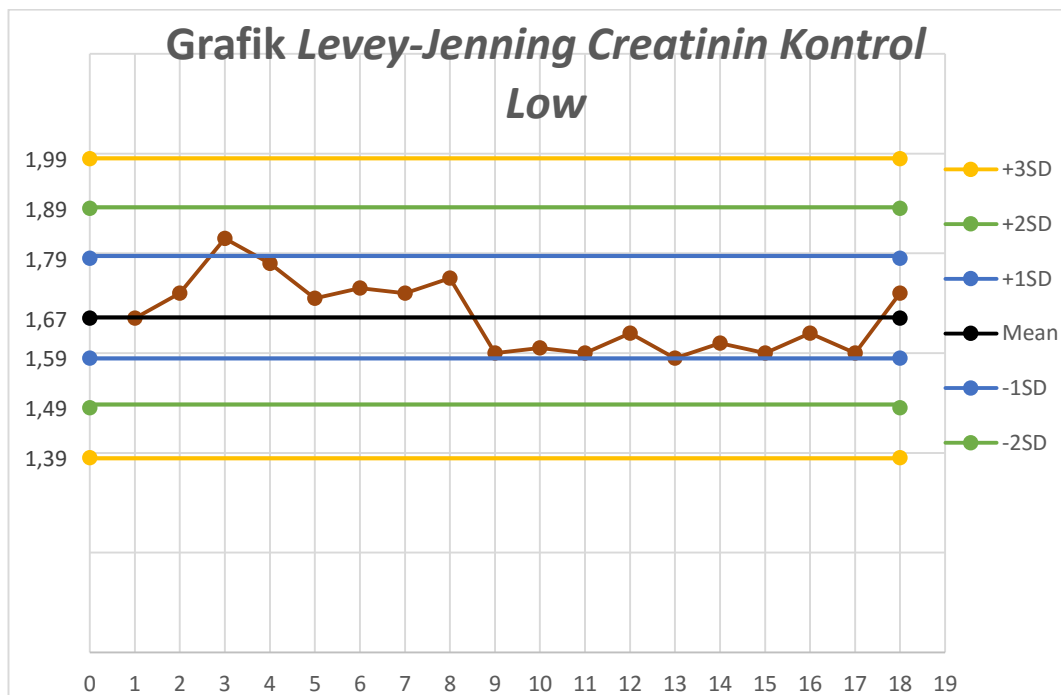
Mean	4,78
SD	0,19
CV (%)	4,04



Kontrol Low

No	Tanggal	Kadar
1	04/02/18	1,67
2	04/06/18	1,72
3	04/09/18	1,83
4	04/10/18	1,78
5	04/11/18	1,71
6	04/12/18	1,73
7	04/13/18	1,72
8	04/16/18	1,75
9	04/17/18	1,6
10	04/18/18	1,61
11	04/19/18	1,6
12	04/20/18	1,64
13	04/23/18	1,59
14	04/24/18	1,62
15	04/25/18	1,6
16	04/26/18	1,64
17	04/27/18	1,6
18	04/30/18	1,72

Mean	1,67
SD	0,07
CV (%)	4,36



Lampiran 12. Tabel Hasil Pemeriksaan

No	Nama	Umur	Sex	Pct	Lekosit	Limfosit	Nertofil	SGPT	Creatinin	NRL	LOG PCT	LOG NLR
1	SGMN	59	L	5,76	18,7	8,10	86,60	64	2,1	10,69	0,76	1,03
2	DPS	48	L	110,32	14,4	24,80	62,50	71	3,9	2,52	2,04	2,40
3	PHI	51	L	0,79	15,5	15,00	73,00	52	3,8	4,87	-0,10	0,69
4	WRS	35	P	28,63	25,7	11,70	83,50	46	3,0	7,14	1,46	1,85
5	MYN	61	L	1,24	19,6	4,80	89,40	19	5,4	18,63	0,09	1,27
6	DVS	21	P	11,60	8,0	5,29	93,53	15	0,6	17,68	1,06	1,25
7	SPW	67	L	39,42	22,5	2,60	94,70	81	4,8	36,42	1,60	1,56
8	SDT	69	P	2,09	14,2	9,70	82,50	82	1,1	8,51	0,32	0,93
9	SMW	83	L	11,96	31,3	2,40	87,90	45	0,8	36,63	1,08	1,56
10	HDR	76	L	27,84	16,4	4,00	90,90	20	2,1	22,73	1,44	1,36
11	SRM	69	P	3,54	8,2	23,30	64,20	17	0,5	2,76	0,55	0,44
12	SPRM	83	P	12,03	5,3	9,60	85,70	10	1,3	8,93	1,08	0,95
13	SLT	58	L	113,41	20,4	21,30	69,20	18	1,4	3,25	2,05	0,51
14	RN	50	P	5,16	11,7	3,40	93,90	7	6,4	27,62	0,71	1,44
15	NFY	19	P	31,27	8,5	13,84	81,45	49	0,5	5,89	1,50	0,77
16	DP	35	L	7,05	18,1	1,20	96,40	12	12,0	80,33	0,85	1,90
17	Y	71	P	1,27	14,9	7,40	88,10	10	1,1	11,91	0,10	1,08
18	MINK	73	P	1,54	13,7	5,00	84,50	17	12,0	16,90	0,19	1,23
19	AS	37	L	127,24	5,9	24,00	51,00	62	1,3	2,13	2,10	0,33
20	HRT	58	L	14,94	11,3	10,60	81,81	21	5,2	7,72	1,17	0,89
21	CP	75	L	200,00	25,2	2,10	94,90	10	2,1	45,19	2,30	1,66
22	JMD	50	L	13,72	1,7	23,00	75,00	64	0,7	3,26	1,14	0,51
23	SNM	50	P	60,13	8,2	7,40	87,60	7	2,6	11,84	1,78	1,07
24	NGD	53	P	68,65	22,0	22,30	72,70	79	0,7	3,26	1,84	0,51
25	PM	88	L	97,13	11,8	3,70	87,00	8	0,9	23,51	1,99	1,37
26	RI	34	P	24,07	4,2	11,80	79,70	43	0,9	6,75	1,38	0,83
27	SPM	82	P	5,27	14,5	10,50	81,10	10	1,8	7,72	0,72	0,89
28	FTM	61	P	1,56	17,9	52,40	37,30	7	2,8	0,71	0,19	-0,15
29	RFT	74	P	15,73	28,4	7,00	88,00	28	1,5	12,57	1,20	1,10
30	RMN	43	P	4,17	24,0	15,30	79,70	55	0,4	5,21	0,62	0,72
31	YFK	30	P	3,46	7,6	32,40	55,90	24	0,5	1,73	0,54	0,24
32	SF	71	P	70,91	21,5	4,60	90,10	60	5,4	19,59	1,85	1,29
33	PTW	54	P	1,27	5,9	13,00	81,30	15	1,1	6,25	0,10	0,80
34	SR	58	P	2,54	24,7	6,40	76,10	22	0,8	11,89	0,40	1,08
35	TGM	71	P	62,24	6,8	7,70	80,80	54	0,5	10,49	1,79	1,02
36	SMN	41	L	23,04	29,6	3,70	91,10	12	1,0	24,62	1,36	1,39
37	STN	70	P	20,71	26,3	2,13	94,17	19	4,6	44,21	1,32	1,65
38	PS	46	L	0,92	5,9	19,80	73,00	8	0,7	3,69	-0,04	0,57

No	Nama	Umur	Sex	Pct	Lekosit	Limfosit	Nertofil	SGPT	Creatinin	NRL	LOG PCT	LOG NLR
39	SYM	71	P	0,68	14,4	7,40	88,10	10	1,1	11,91	-0,17	1,08
40	SA	86	P	200,00	31,9	2,30	94,60	53	0,7	41,13	2,30	1,61
41	ES	80	P	0,28	12,3	8,70	85,90	11	0,5	9,87	-0,55	0,99
42	KK	27	L	0,32	4,9	5,70	71,70	16	0,8	12,58	-0,49	1,10
43	SL	61	L	0,25	9,9	5,10	90,20	33	1,0	17,69	-0,60	1,25
44	JMH	55	P	0,31	5,7	47,27	45,10	14	1,0	0,95	-0,51	-0,02
45	NGT	69	P	0,44	11,8	9,60	83,90	44	1,3	8,74	-0,36	0,94
46	SHN	78	L	0,33	18,5	5,70	88,70	15	1,3	15,56	-0,48	1,19
47	PRM	80	P	0,34	9,6	11,20	82,30	14	0,8	7,35	-0,47	0,87
48	SF	21	L	0,37	9,2	12,20	81,50	27	0,2	6,68	-0,43	0,82
49	HD	74	L	0,28	12,3	12,50	75,80	9	2,6	6,06	-0,55	0,78
50	GK	51	L	0,32	7,4	34,70	53,30	27	0,9	1,54	-0,49	0,19
51	MRC	73	P	0,49	26,4	4,40	90,60	24	2,7	20,59	-0,31	1,31
52	TRY	54	L	0,35	7,7	9,32	81,91	36	0,5	8,79	-0,46	0,94
53	SN	54	P	0,41	2,7	21,10	70,90	11	1,3	3,36	-0,39	0,53

Lampiran 13. Hasil Karakteristik Dasar Pasien

		Statistics				
		Leukosit	SGPT	Creatinin	PCT	NRL
N	Valid	53	53	53	53	53
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		14.7566	42.9245	2.2358	28.7521	14.0821
Std. Deviation		8.06620	45.69584	2.49315	46.67123	14.67105
Minimum		1.70	7.00	.20	.28	.71
Maximum		31.90	222.00	12.00	200.00	80.33

Lampiran 14. Hasil Uji Normalitas

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Procalcitonin	.073	45	.200*	.965	45	.187
NLR	.068	45	.200*	.988	45	.913

a. Lilliefors Significance Correction

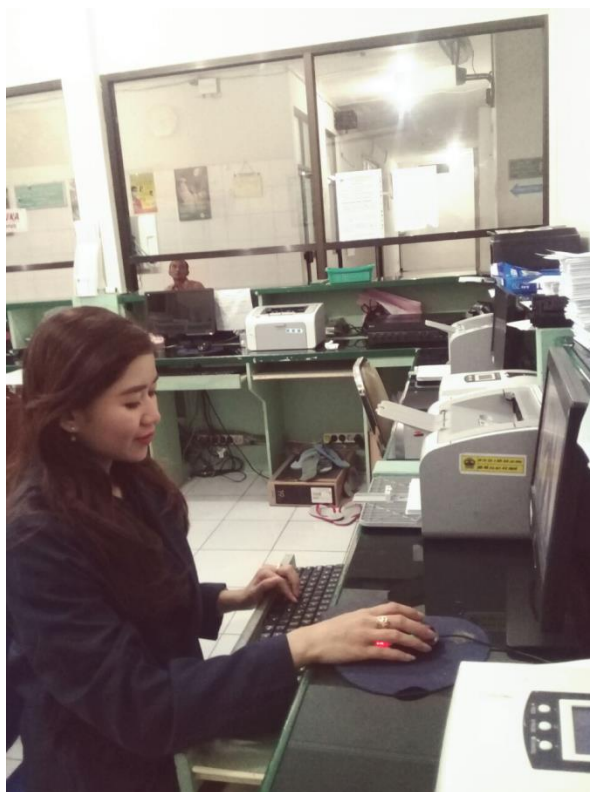
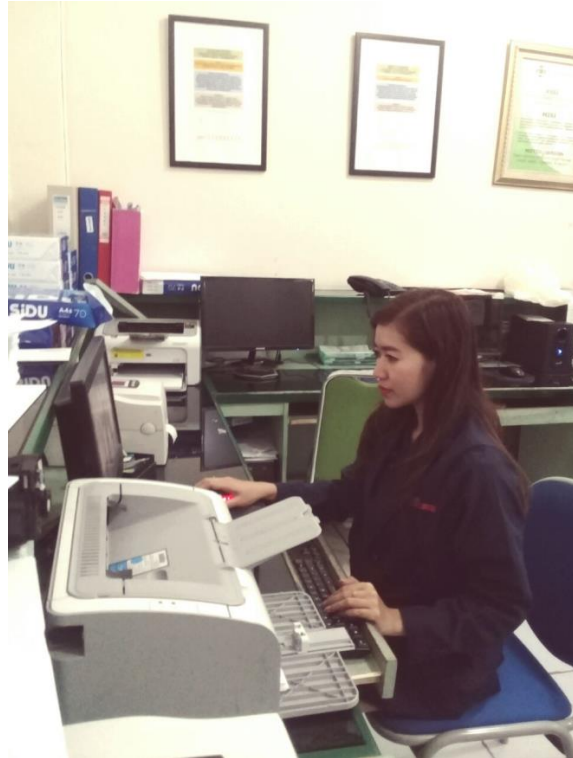
*. This is a lower bound of the true significance.

Lampiran 15. Hasil Uji korelasi *Pearson*

Correlations		VAR00003	VAR00004
VAR00003	Pearson Correlation	1	.354**
	Sig. (2-tailed)		.009
	N	53	53
VAR00004	Pearson Correlation	.354**	1
	Sig. (2-tailed)	.009	
	N	53	53

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Lampiran 16. Proses Pengambilan Data



Lampiran 17. Alat Siemens Advia 120 *hematology analyzer*



Lampiran 18. Alat VIDAS BRAHMS PCT

