

Uji Beda Leukosit dan NLR (Neutrophil Lymphocyte-Ratio) terhadap Luaran Pasien Sepsis Rawat ICU (Intensive Care Unit) RSUD Raden Mattaher Jambi 2019 - Oktober 2022

Aidil Rahmat Ilham¹, Lipinwati², Ahmad Syauqy³, Samsirun Halim⁴,
Sotianingsih⁵, Tia Wida Ekaputri³

¹Program Sarjana Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

²Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

³Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

⁴Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Raden Mattaher, Jambi

⁵Bagian Patologi Klinis Rumah Sakit Umum Raden Mattaher, Jambi

e-mail: rahmataidil2406@gmail.com

ABSTRACT

Background: Sepsis is a clinical syndrome caused by an overreaction of the body's immune response stimulated by microbes or bacteria inside and outside the body. There is visible organ dysfunction. Of an increase of 2 or more scores Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Early diagnosis and treatment by assessing inflammatory factors such as leukocytes and NLR (Neutrophil-to-lymphocyte ratio). This study aims to determine the difference between leukocyte levels and NLR values based on the outcome of septic patients. **Method:** This study used an analytic observational cohort method with a retrospective and prospective approach involving 54 research subjects, using consecutive sampling. Sampling was done by calculating leukocyte levels and NLR values at 0, 24, 72, and 144 hours in septic patients. **Results:** The patients who died for more than 24 hours were 36 patients. The highest average results were measured at 24 hours, with leukocytes 17.48 ± 8.49 and NLR 24.96 ± 22.17 . The mean leukocyte and NLR levels were higher in the death group. The analysis found no significant difference between the leukocyte and NLR with the outcomes in septic patients ($p > 0.05$). **Conclusion:** There was no significant difference between leukocytes and NLR with the outcome of septic patients.

Keywords: Biomarkers, Leukocytes, Mortality, NLR, Sepsis

ABSTRAK

Latar Belakang: Sepsis adalah suatu sindrom klinik oleh karena reaksi yang berlebihan dari respon imun tubuh yang distimulasi mikroba atau bakteri dari dalam dan luar tubuh. Terdapat disfungsi organ yang terlihat. dari peningkatan 2 atau lebih skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Diagnosis dan penanganan lebih awal dengan menilai faktor inflamasi seperti leukosit dan NLR (*Neutrophil-to-lymphocyte rasio*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan antara kadar leukosit dan nilai NLR berdasarkan luaran pasien sepsis. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional kohort, dengan pendekatan retrospektif dan prospektif yang melibatkan 54 subjek penelitian, menggunakan teknik *consecutive sampling*. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara menghitung kadar leukosit dan nilai NLR pada jam ke-0, 24, 72, dan 144 pada pasien sepsis. **Hasil:** Dari 54 sampel, hasil luaran pasien meninggal lebih banyak pada jam 24 sebanyak 36 pasien.

Rerata hasil tertinggi pada pengukuran jam 24 dengan Leukosit $17,48 \pm 8,49$ dan NLR $24,96 \pm 22,17$. Rerata kadar leukosit dan nilai NLR lebih tinggi pada kelompok luaran meninggal. Hasil analisis tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara Leukosit dan NLR dengan luaran pasien sepsis ($p > 0,05$). **Kesimpulan:** Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara Leukosit dan NLR terhadap luaran pasien sepsis.

Kata Kunci: Biomarker, Leukosit, Mortalitas, NLR, Sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis adalah suatu sindrom klinik oleh karena reaksi yang berlebihan dari respon imun tubuh yang distimulasi mikroba atau bakteri dari dalam dan luar tubuh. “*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) 2016*”, sepsis telah didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon imun pasien terhadap infeksi. Dalam klinis, terdapat disfungsi organ yang terlihat dari peningkatan 2 atau lebih skor *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*.¹⁻³

Insidensi pada tahun 2009, di 16 negara (termasuk Indonesia) pada 150 ruang rawat intensif menunjukkan sepsis berat dan renjatan septik merupakan 10,9% diagnosis perawatan intensif dengan angka kematian mencapai 44,5%. Pada tahun 2012, dengan pengamatan selama satu bulan diruang rawat intensif Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta menunjukkan sepsis berat dan renjatan septik ditemukan pada 23 dari 84 kasus perawatan intensif dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% dan angka kematian pada fase dini mencapai 34,7%. Faktor yang

mempengaruhi mortalitas sepsis diantaranya faktor demografi, terapi, komorbid dan faktor inflamasi yang dapat menjadi biomarker prediktor mortalitas sepsis.⁴

Biomarker mempunyai peranan penting dalam deteksi serta diagnosis sepsis, dikarenakan biomarker dapat mengindikasikan ada atau tidaknya sepsis serta derajat keparahan sepsis. Biomarker paling sering dipakai untuk menilai keparahan sepsis adalah CRP dan PCT namun tidak semua fasilitas Kesehatan dapat melakukan pemeriksaan ini dan cenderung lebih mahal. Biomarker lain yang dapat dipakai adalah NRL dan leukosit, pada beberapa penelitian kedua biomarker ini dapat menilai derajat keparahan sepsis dan cenderung lebih mudah didapat melalui pemeriksaan darah lengkap. Sehingga dapat menjadi alternatif biomarker sepsis yang dapat menilai derajat keparahan sepsis.⁵⁻⁸

Tujuan penelitian ini adalah menilai apakah terdapat perbedaan antara Leukosit dan NLR (*Neutrophil-to-lymphocyte ratio*) berdasarkan luaran pada Pasien Sepsis rawat *Intensive Care Unit (ICU)*.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan retrospektif dan prospektif dengan total sampel 54 pasien. Penelitian dilakukan dari bulan April 2022 hingga oktober 2022. Kriteria inklusi pasien sepsis yang telah didiagnosis dokter dan dirawat ICU dan kriteria eksklusi pasien tidak bersedia menjadi responden. Seluruh pasien telah mendapat informed consent dan menyetujui menjadi responden.

Data pasien sepsis yang dinilai adalah hasil pemeriksaan darah lengkap yang telah diambil oleh perawat yaitu biomarker Leukosit dan NRL (nilai neutrofil absolut per limfosit absolut) pada jam ke 0,

24, 72 dan 144. Selanjutnya menilai luaran pasien sepsis pada jam ke 0, 24, 72, 144 dan analisis normalitas dan uji analisis independent t-test menggunakan program Statistical Package for Sosial Sciences (SPSS).

HASIL

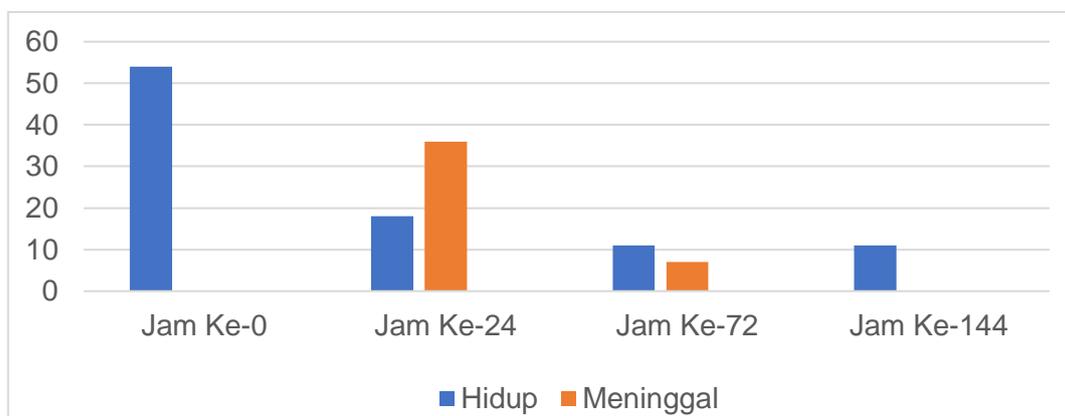
Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sampel sebanyak 54 pasien sepsis rawat ICU RSUD Raden Mattaher pada tahun 2019-oktober 2022 dengan data demografi usi, jenis kelamin, dan penyakit penyerta. **Tabel 1** menunjukkan data usia mendominasi pada usia ≥ 45 tahun, dan penyakit penyerta pasien adalah penyakit sistem saraf pusat.

Tabel 1. Data Demografi Pasien Sepsis

Data Demografi	Frekuensi (n=54)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
<45	10	18,5%
≥ 45	44	81,5%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	29	53,7%
Perempuan	25	46,3%
Diagnosis		
Sistem Saraf Utama (Ensefalitis, stroke, infark serebri, cedera kepala berat, myasthenia gravis, Post op VP shunt, post op craniotomi)	25	46,3%
Sistem Digestive (Post op laparotomi, herniatomi)	21	38,9%
Sistem Muskuloskeletal	2	3,7%
Sistem Kardiovaskular (Syok Hipovolemik)	3	5,6%
Sistem Respirasi (Pneumonia)	2	3,7%
Sistem Endokrin (DM)	1	1,9%

Gambaran luaran pasien sepsis dinilai berdasarkan hidup atau meninggal pasien per-jam pemeriksaan. **Gambar 1** menunjukkan gambaran luaran pasien per-jam pemeriksaan, dimana luaran pasien

meninggal lebih banyak dibandingkan luaran pasien hidup pada pemeriksaan jam ke 24 sebanyak 36 pasien meninggal dan 18 pasien hidup.



Gambar 1. Gambaran Luaran Pasien pada Jam ke-0, 24, 72 dan 144

Kadar Leukosit dan nilai NLR yang dirata-ratakan(mean) sesuai per-jam pemeriksaan. Selanjutnya data tersebut diuji normalitas, data berdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji analisis menggunakan uji *independent-t test* melalui program aplikasi SPSS. Pada **tabel 2 dan tabel 3** Gambaran hasil mean kedua biomarker tertinggi pada kelompok luaran meninggal pada pemeriksaan jam ke 24

yaitu mean kadar leukosit $17,48 \pm 8,49 \times 10^3/uL$ dan mean NLR sebesar $24,96 \pm 22,17$. Dari hasil uji normalitas data berdistribusi normal sehingga dilanjutkan menggunakan uji analisis *independent t-test*, dan didapat hasil mean kadar leukosit dan nilai NLR pada uji analisis tidak menunjukkan hasil bermakna pada pemeriksaan jam 24 dan 72 dengan $p > 0,05$.

Tabel 2. Gambaran Perbedaan Mean Kadar Leukoist Data Gabungan pada Jam ke- 0, 24, 72 dan 144

Jam ke	n Hidup	Mean Leukosit Kelompok Luaran Hidup ($10^3/uL$)	n Meninggal	Mean Leukosit Kelompok Luaran Meninggal ($10^3/uL$)	p-value
0	54	17,24	-	-	-
24	18	15,95	36	17,48	0,528
72	11	13,52	7	15,99	0,539
144	11	12,13	-	-	-

Tabel 3. Gambaran Perbedaan Mean Nilai NLR Data Gabungan pada Jam ke-0, 24, 72 dan 144

Jam ke	n Hidup	Mean NLR Kelompok Luaran Hidup	n Meninggal	Mean NLR Kelompok Luaran Meninggal	p-value
0	54	23,35	-	-	-
24	18	17,95	36	24,96	0,238
72	11	15,76	7	20,55	0,352
144	11	15,54	-	-	-

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini melibatkan 54 pasien yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 29 pasien (53,7%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 25 pasien (46,3%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Bastian dkk. pada tahun 2021 yang menjelaskan bahwa, hormon seksual perempuan seksual lebih protektif pada keadaan sepsis sedangkan pada hormon laki-laki seperti androgen dapat memberikan efek merusak dan *menekan cell-mediated immunity* pada keadaan tersebut sehingga dapat meningkatkan resiko mortalitas.⁸

Usia subjek penelitian didominasi oleh kelompok usia ≥ 45 tahun sebanyak 44 pasien (72,5%) dibandingkan kelompok < 45 sebanyak 10 pasien. Hasil ini sejalan dengan penelitian Bastian dkk. tahun 2022 menunjukkan bahwa seiring bertambahnya usia prevalensi dan insidensi sepsis menjadi lebih tinggi, hal ini dapat dikarenakan sistem imun pada tubuh lansia mengalami degradasi dengan bertambahnya usia. Patofisiologi terjadinya hal ini sangat kompleks dan bersifat

banyak faktor. *Cell-mediated immune system* dan sistem imun humoral tidak stabil secara fungsional dengan organ timus sebagai organ mayor dalam *adaptive cell-mediated immune system* mengalami atrofi mengakibatkan respons imun yang dihasilkan menjadi terbatas. Selain itu sel B dan sel T seiring bertambahnya usia juga dapat mengalami penurunan.⁸

Dari 54 pasien didominasi oleh pasien dengan penyakit sistem saraf pusat (ensefalitis, ensefalitis, stroke, infark cerebri, cedera kepala berat, myasthenia gravis, Post op VP shunt, post op craniotomy) dan sistem digestive (post op laparotomi dan post op herinatomi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Sari dkk. tahun 2021 yang menyatakan hasil penelitian didominasi oleh pasien bedah akibat kejadian infeksi pasca operasi yang berkembang menjadi sepsis dan banyak disfungsi organ sistem saraf pusat dan pernafasan.⁹

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan luaran pasien sepsis meninggal lebih banyak dibandingkan luaran pasien hidup pada jam 24 sedangkan pada jam 72 kelompok pasien luaran hidup lebih banyak

dan pada jam 144 seluruh pasien memiliki luaran hidup. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Alegria dkk 2019 yang menunjukkan hasil perburukan disfungsi organ pada jam 24 berkaitan dengan skor SOFA dan pada jam 72 secara signifikan disfungsi organ lebih sedikit hal ini disebabkan normalisasi perfusi perifer setelah resusitasi awal. Selanjutnya pada penelitian Ehrman dkk 2020, gangguan fungsi jantung pada 24 jam pertama pasien sepsis hal ini disebabkan peningkatan nilai GLS (*Global Longitudinal Strain*) hasil ekokardiografi yang menjelaskan iskemik dan infark jantung. Pada Penelitian lain, Manapa dkk 2020 yang menunjukkan luaran meninggal pada pasien sepsis mendominasi dibandingkan luaran hidup, angka kematian (mortalitas) akibat sepsis masih sangat tinggi. Meski telah ada kemajuan dalam teknologi kedokteran dan telah ditemukan metode baru dalam penanganan sepsis. Penggunaan antibiotik yang tepat dan adekuat merupakan prinsip utama penanganan sepsis, penggunaan antibiotik yang tidak tepat berkaitan dengan lamanya perawatan pasien di rumah sakit dan meningkatkan risiko kematian sepsis. Pemilihan biomarker yang tepat dapat membantu dalam penanganan sepsis karena dapat menilai prognostik dan keparahan pasien sepsis.¹⁰⁻¹²

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan jumlah mean kelompok luaran meninggal lebih tinggi dibandingkan kelompok luaran hidup dengan kadar

tertinggi terdapat pada parameter pengukuran jam ke-24. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Djordjevic dkk. tahun 2018 yang menunjukkan rerata kadar leukosit lebih tinggi pada pasien luaran meninggal dibandingkan luaran hidup, peningkatan kadar leukosit merupakan hal umum yang terjadi pada pasien sepsis dan dapat menilai keparahan penyakit sepsis. Peningkatan leukosit menunjukkan aktivasi pertahanan sistem kekebalan tubuh dan menunjukkan adanya peradangan pada jaringan yang sering disebabkan oleh infeksi atau proses inflamasi.¹³

Berdasarkan hasil penelitian pada didapatkan jumlah mean kelompok luaran meninggal lebih tinggi dibandingkan kelompok luaran hidup dengan nilai tertinggi terdapat pada parameter pengukuran jam ke-24 sebesar. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Djordjevic dkk. tahun 2018 yang menunjukkan rerata nilai NLR pada pasien luaran meninggal lebih tinggi dibandingkan luaran hidup, NLR merupakan penanda inflamasi yang signifikan dan dapat dikaitkan dengan onset serta keparahan sepsis. NLR efektif digunakan pada awal perjalanan sepsis, terutama hari ke-1 atau jam-jam awal perjalanan penyakit sepsis.¹³

Berdasarkan uji statistik pada variabel kadar leukosit untuk kelompok luaran hidup dan meninggal berdasarkan luaran tidak terdapat perbedaan bermakna pada parameter jam pengukuran jam ke-24 dan 72 ($p\text{-value} > 0.05$). Hasil penelitian ini

sejalan dengan penelitian Jang dkk. pada tahun 2022 yang menyatakan bahwa leukosit tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap luaran sepsis, hal ini disebabkan pada pasien lanjut usia dengan seiring bertambahnya usia maka status inflamasi kronis semakin meluas dan kemampuan regenerasi sel serta fagositosis berkurang.¹⁴

Berdasarkan uji statistik pada variabel nilai NLR untuk kelompok luaran pada hidup dan meninggal berdasarkan luaran. Hasil ini sejalan dengan penelitian tidak terdapat perbedaan bermakna pada parameter jam pengukuran jam ke-24 dan 72 ($p\text{-value} > 0.05$). Sejalan dengan penelitian Djordjevic dkk. tahun 2018 yang menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan NLR terhadap luaran pasien sepsis namun secara statistik rerata nilai NLR lebih tinggi pada kelompok pasien luaran yang meninggal dibandingkan yang hidup.¹³

Namun pada penelitian Chel dkk. pada tahun 2022, dimana nilai NLR memiliki hubungan yang signifikan dengan dengan batas optimal, sehingga apabila pasien memiliki nilai NLR diatas batas optimal maka memiliki kemungkinan kecil untuk bertahan hidup. Pada peradangan dan respon kekebalan tubuh terhadap patogen akan melibatkan neutrofil dan limfosit. Kerusakan jaringan dan potensi kegagalan organ pada pasien sepsis akan mengakibatkan neutrofilia yang sebabkan aktivasi sumsum tulang dan mobilisasi

neutrofil ke dalam aliran darah dan aktivitas sistemik.¹⁵

Pada penelitian Nicoleta dkk. tahun 2022 juga menunjukkan hubungan yang signifikan dengan nilai batas 10,42 dan dapat menilai keparahan sepsis. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa NLR dapat memberikan informasi tentang infeksi ke penanda serum lain seperti presepsin atau skor SOFA dan secara signifikan lebih mudah dilakukan.^{7,14}

KESIMPULAN

Gambaran luaran pasien meninggal lebih banyak dibandingkan luaran pasien hidup pada jam ke 24. Rerata kadar leukosit dan NLR untuk luaran pasien hidup pada jam ke-0, 24, 72 dan 144 memiliki kadar yang lebih rendah dibandingkan kelompok luaran pasien yang meninggal. Dimana pada kelompok luaran meninggal hanya terdapat pada parameter pengukuran jam ke-24 dan 72 dengan rerata tertinggi terdapat di parameter pengukuran jam ke-24. Pada penilaian statistik tidak terdapat hubungan signifikan pada kadar Leukosit dan nilai NLR terhadap luaran pasien sepsis. Namun memiliki rerata yang tinggi pada kelompok luaran meninggal.

SARAN

Bagi peneliti selanjutnya, disarankan dengan jumlah sampel yang lebih banyak terutama pendekatan secara prospektif dan dapat melakukan penelitian lebih lanjut mengenai variabel lain seperti

keparahan penyakit dan terapi yang dapat mempengaruhi mortalitas pada pasien sepsis.

REFERENSI

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
2. Hermawan AG. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. In: 6th ed. Jakarta: Internal Publishing; 2014. p. 692–4.
3. Sepsis: Diagnosis and Management - American Family Physician [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2020/0401/p409.html>
4. Depkes. *Kepmenkes Nomor HK.01.07/MENKES/342/2017 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Sepsis*. Kementerian Kesehatan RI; 2017.
5. Rheza N, Tambajong, Diana C, Lalenoh LK. *Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof.Dr. R. D. Kandou Manado periode Desember 2014 –November 2015*. Vol. 4, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Sam Ratulangi Manado; 2016.
6. Farkas JD. *The complete blood count to diagnose septic shock*. *J Thorac Dis [Internet]*. 2020 Feb 1 [cited 2022 Apr 22];12(Suppl 1):S16. Available from: </pmc/articles/PMC7024748/>
7. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Tomescu P, Geormăneanu C, et al. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)—A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU*. *Biomedicines [Internet]*. 2022 Jan 1 [cited 2022 Apr 22];10(1). Available from: </pmc/articles/PMC8772781/>
8. Bastian Lubis, Hasby AY, Putra AO, Gianni GN, Amelia P. *Hubungan Neutrophil – Lymphocyte Ratio (NLR) Terhadap Mortalitas Pasien Sepsis di Unit Perawatan Intensif RSUP Haji Adam Malik Pada Tahun 2018*. *Maj Anest Crit Care*. 2021;39(1):12–8.
9. Efris Kartika Sari, Yati Sri Hayati NLR. *Hubungan Skor SOFA Dengan Mortalitas Pada Pasien Sakit Kritis*. *Maj Kesehat*. 2021;8.
10. Alegria L, Teboul J, Cecconi M, Ferri G. *Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral*. 2019;321(7):654–64.
11. Ehrman RR, Bredell BX, Harrison NE, Favot MJ, Haber BD, Welch RD, et al. *Increasing illness severity is associated with global myocardial dysfunction in the first 24 hours of sepsis admission*. *Ultrasound J [Internet]*. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13089-022-00282-6>
12. Manapa AM. *Karakteristik Penderita Sepsis Yang dirawat di Beberapa Rumah Sakit di Indonesia Periode Tahun 2003 Sampai Dengan Tahun 2019*. Bosawa; 2022.
13. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. *Ratio , Platelet-to-Lymphocyte Ratio , and Mean Platelet Volume- to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients : Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia ?* 2018;2018.
14. Jang JY, Yoo G, Lee T, Uh Y, Kim J. *Identification of the robust predictor for sepsis based on clustering analysis*. *Sci Rep [Internet]*. 2022;1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06310-8>
15. Study O, Chebl RB, Dagher GA. *The association between the neutrophil to lymphocyte ratio and in-hospital mortality among sepsis patients*. 2022;0.