

PENELITIAN KARYA AKHIR

**KORELASI RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT DENGAN KADAR
PROKALSTONIN PADA PASIEN SEPSIS**

Penelitian Analitik Observasional *Cross Sectional*

Di Instalasi Rawat Inap Medik RSUD Dr Soetomo Surabaya

**Penelitian Karya Akhir
Untuk Mendapatkan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam**



AKHMAD NURDANI

NIM. 010980206

**DEPARTEMEN-SMF PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA/
RSUD Dr. SOETOMO
SURABAYA
2016**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Akhmad Nurdani
NIM : 010980206
Judul Penelitian : Korelasi rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau autoplagiasi, atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab sekaligus menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di : Surabaya
Pada tanggal : 16 Maret 2016
Yang Membuat Pernyataan



Akhmad Nurdani

**PENELITIAN KARYA AKHIR INI TELAH DISETUJUI DAN
DINYATAKAN MEMENUHI SYARAT
PADA TANGGAL:**

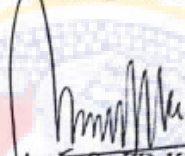
Oleh:

Pembimbing Utama



(Prof. Dr. Usman Hadi, dr., SpPD-KPTI, FINASIM)
NIP 19540630 198201 1 002

Pembimbing Pendamping



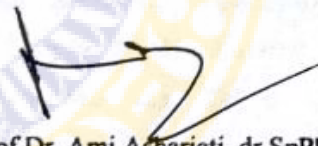
(M. Vitanata A, dr., Sp.PD-KPTI, FINASIM)
NIP 19710915 200604 1 001

Biro Koordinasi II



(Prof. Dr. Usman Hadi, dr., SpPD-KPTI,
FINASIM)
NIP 19540630 198201 1 002

Biro Koordinasi IV



(Prof. Dr. Ami Ashariati, dr. SpPD-
KHOM, FINASIM)
NIP 19540930 198111 2 001



**Ketua Departemen-SMF Penyakit Dalam
FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya**

(Soetomo Boedj Setiawan, dr., SpPD-KGEH, FINASIM)
NIP 19540620 198012 1 003

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kehadirat Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya sehingga penelitian karya akhir yang berjudul “Korelasi Rasio Neutrofil-limfosit dengan Kadar Prokalsitonin pada Pasien Sepsis”, suatu penelitian analitik *cross sectional* di Instalasi Rawat Inap Medik Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya dapat diselesaikan. Karya akhir ini dibuat untuk memenuhi syarat kelulusan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan ini, saya menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

- Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberi ijin untuk mengikuti pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Dalam,
- Plt. Direktur RSUD Dr. Soetomo, dr. Harsono, dan mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo, dr. Dodo Anondo dan dr. Slamet Riyadi Y, DTMH., MARS yang telah memberi ijin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit untuk keperluan pendidikan spesialis ini,
- Poernomo Boedi Setiawan, dr., Sp.PD-KGEH dan Prof. Moch. Thaha, dr., Ph.D., Sp.PD-KGH selaku Ketua dan Sekretaris Departemen-SMF Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp.PD-KEMD dan Chairul Effendi, dr., Sp.PD-KAI selaku mantan Ketua Bagian SMF Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bersedia menerima dan member kesempatan mengikuti pendidikan spesialisasi,
- Prof. Dr. Usman Hadi, dr., Sp.PD-KPTI selaku Ketua Program Studi Departemen-SMF Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD-KR selaku mantan Ketua Program Studi Departemen-SMF Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah member kesempatan dan memberikan bimbingan selama pendidikan,

- Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., Sp.PD-KHOM dan Dr. Gatot, dr., Sp.PD-KAI selaku Ketua dan Sekretaris Badan Koordinasi IV; Prof. Moch. Thaha, dr., Ph.D, Sp.PD-KGH, Dr. Yuliasih, dr., Sp.PD-KR, Dr. Ugroseno, dr., Sp.PD-KHOM, Aditiawardana, dr., Sp.PD-KGH, dan Dr. Purwati, dr., Sp.PD-KPTI, selaku anggota Badan Koordinasi IV Departemen - SMF Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang banyak memberikan saran perbaikan dan bimbingan dalam penyempurnaan penelitian ini,
- Prof. Dr. Usman Hadi, dr., Sp.PD-KPTI selaku Kepala Divisi Penyakit Tropik Infeksi Departemen – SMF Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang turut serta memberikan bimbingan selama pembuatan proposal dan laporan penelitian karya akhir ini.
- Prof. Dr. Usman Hadi, dr., Sp.PD-KPTI dan M. Vitanata, dr., Sp.PD-KPTI selaku pembimbing utama dan pembimbing pendamping penelitian ini, yang telah banyak memberikan dorongan, bimbingan, saran dan petunjuk dalam pembuatan proposal dan laporan penelitian karya akhir ini,
- Dr. Hari Basuki, dr., M.Kes selaku konsultan statistik, yang telah banyak memberi arahan dalam pembuatan proposal dan pelaporan hasil penelitian ini
- Dewan Penilai, Para Kepala Divisi, semua guru besar dan guru-guru di Departemen - SMF Penyakit Dalam FK Unair - RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membimbing selama pendidikan,
- Seluruh teman sejawat PPDS-I, paramedis, staf sekretariat Bagian-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta semua pihak yang telah membantu selama pendidikan maupun dalam menyelesaikan karya akhir ini,
- Seluruh pasien saya yang telah memberikan pengalaman dalam merawat pasien,
- Kedua orang tua tercinta, Bapak H. Masdia Harun dan Ibu Hj. Amrinah, serta bapak dan ibu mertua saya Bapak Ir. H. Muchlis Luthfi MP (alm) dan Ibu Hj. Faizah Helwani, yang telah memberi bimbingan dan dukungan selama menjalani pendidikan ini,

- Isteri dan putra-putri tercinta, Hj. Diah Novayanti, S.Ked, dan Muhammad Nurhamizan & Shiza Fatheema Humayra yang dengan penuh cinta kasih dan kesabaran telah memberikan waktu serta dukungan moril dan materiil selama menempuh pendidikan ini.

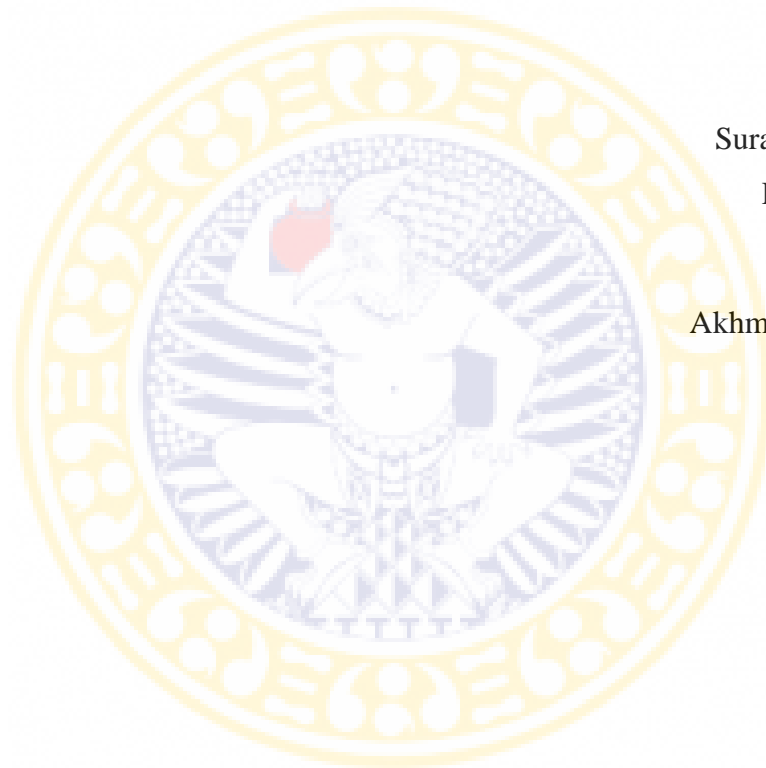
Karya akhir ini tentu saja masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun sangat saya harapkan demi perbaikan penyusunan laporan karya ilmiah selanjutnya.

Saya sampaikan permohonan maaf atas segala kesalahan selama menjalani pendidikan. Saya berharap semoga karya tulis ilmiah ini bermanfaat bagi dunia pendidikan, kesehatan dan masyarakat.

Surabaya, Maret 2016

Penulis

Akhmad Nurdani



ABSTRAK

**Korelasi Rasio Neutrofil-limfosit dengan Kadar Prokalsitonin
Pada Pasien Sepsis**

Akhmad Nurdani

Latar belakang: Mortalitas pada pasien sepsis masih cukup tinggi. Keterlambatan diagnosis akan semakin meningkatkan mortalitas pada pasien sepsis. Pemeriksaan kultur mikrobiologi merupakan standar baku emas diagnosis sepsis. Namun, pemeriksaan ini membutuhkan waktu relatif lama dan sensitivitasnya juga masih rendah. Saat ini prokalsitonin adalah biomarker yang diandalkan untuk diagnosis dan prognosis pasien sepsis. Dipihak lain, rasio neutrofil-limfosit merupakan pemeriksaan sederhana yang telah diuji sebagai marker diagnosis untuk infeksi bakteri. Namun, bagaimana korelasi rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin pada sepsis masih belum jelas.

Tujuan: Menentukan korelasi rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis.

Metode: Penelitian analitik observasional *cross-sectional* pada pasien sepsis yang berumur 18-60 tahun. Rasio neutrofil-limfosit adalah hasil pembagian dari jumlah absolut hitung neutrofil terhadap jumlah absolut hitung limfosit yang diperiksa dengan alat Sysmex XN 1000 *hematology analyzer*. Kadar prokalsitonin diperiksa dengan teknik VIDAS® BRAHMS PCT Test dengan prinsip *enzyme linked fluorescent assay*. Analisis statistik korelasi antara rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Hasil: Jumlah subyek penelitian 30 orang. Hasil kultur didapatkan bakteri gram negatif 63,3%. Median rasio neutrofil-limfosit 12,05 (6,48-24,27), prokalsitonin 2,85ng/ml (0,75-88,42 ng/ml). Rasio neutrofil-limfosit pada gram negatif $12,07 \pm 3,52$ dan prokalsitonin $10,34 \pm 22,92$ ng/ml. Pada gram positif $15,76 \pm 4,36$, dan $6,02 \pm 4,26$ ng/ml. Berdasarkan tingkat keparahan penyakit, rasio neutrofil-limfosit dan prokalsitonin pada sepsis $10,08 \pm 3,34$, dan $1,79 \pm 1,39$ ng/ml, severe sepsis $12,11 \pm 4,08$, dan $3,56 \pm 2,79$ ng/ml, syok septik $15,78 \pm 6,10$, dan $23,19 \pm 31,33$ ng/ml. Uji korelasi Spearman menunjukkan terdapat korelasi kuat dan bermakna antara rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis ($r_s = 0,68$; $p < 0,01$).

Kesimpulan: Pada penelitian ini terdapat kecenderungan peningkatan kadar prokalsitonin sejalan dengan meningkatnya rasio neutrofil-limfosit pada pasien sepsis. Dengan demikian, peningkatan rasio neutrofil-limfosit berpeluang untuk dijadikan penanda tidak langsung adanya peningkatan kadar prokalsitonin yang masih perlu dikonfirmasi dengan penelitian uji diagnostik.

Kata kunci: Rasio neutrofil-limfosit, prokalsitonin, sepsis

ABSTRACT***Correlation of Neutrophil-lymphocyte Ratio and Procalcitonin Level in Sepsis Patients****Akhmad Nurdani*

Background: Mortality of sepsis patients are still high. Diagnostic delay further increase mortality of sepsis patients. Microbiology culture test is the gold standard for diagnosis of sepsis. But, it need a relatively long time and with a low sensitivity. Currently, procalcitonin is a reliable biomarker for diagnosis and prognosis of sepsis patients. Whereas, neutrophil-lymphocyte ratio is a simple test which have been tested as diagnostic marker for bacterial infection. But, the correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin level in sepsis patients is still unclear.

Objective: To determine the correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin level in sepsis patients.

Methods: Cross-sectional analytic observational study in sepsis patients age 18-60 years old. Neutrophil-lymphocyte ratio is calculated by dividing the numbers of absolute neutrophil count by the numbers of absolute lymphocyte count, measured using Sysmex XN 1000 hematology analyzer. Procalcitonin level was measured using VIDAS® BRAHMS PCT Test using the principle of enzyme linked fluorescent assay. The Spearman correlation test is used to analyse the statistic correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin level.

Results: 30 individuals participated in the study. Culture test result found 63,3% gram negative bacteria. Median neutrophil-lymphocyte ratio was 12,05 (6,48-24,27), procalcitonin 2,85 ng/ml (0,75-88,42 ng/ml). Neutrophil-lymphocyte ratio in gram negative bacteria was $12,07 \pm 3,52$ and procalcitonin was $10,34 \pm 22,92$ ng/ml. Whereas in gram positive bacteria $15,76 \pm 4,36$, and $6,02 \pm 4,26$ ng/ml. Based on disease severity, Neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin level in sepsis $10,08 \pm 3,34$, and $1,79 \pm 1,39$ ng/ml, in severe sepsis $12,11 \pm 4,08$, and $3,56 \pm 2,79$ ng/ml, in septic shock $15,78 \pm 6,10$, and $23,19 \pm 31,33$ ng/ml. Spearman correlation test showed strong and significant correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and procalcitonin level in sepsis patients ($r_s = 0,68$; $p < 0,01$).

Conclusion: This study showed tendency of increased procalcitonin level in accordance to increased neutrophil-lymphocyte ratio in sepsis patients. Thus, increased neutrophyl-lymphocyte ratio is likely to be used as indirect marker of increased procalcitonin level. It still need to be validated using further diagnostic test study.

Keywords: neutrophil-lymphocyte ratio procalcitonin, sepsis

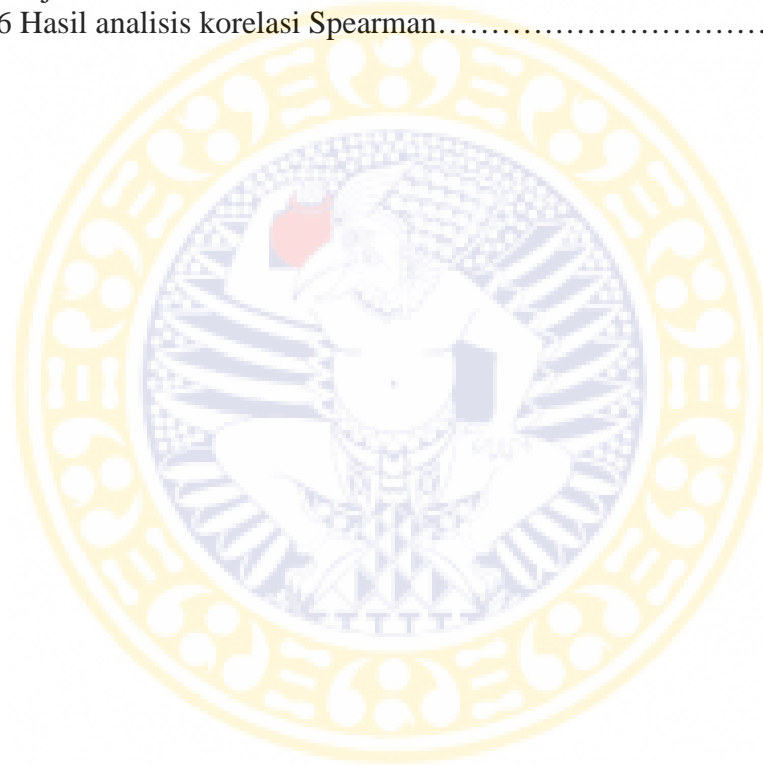
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	Iii
ABSTRAK.....	Vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan dan teknologi	5
1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan	5
1.4.3 Manfaat bagi subyek penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	6
2.1 Sepsis	6
2.2 Epidemiologi Sepsis.....	8
2.3 Patogenesis Sepsis.....	9
2.3.1 Peran <i>pattern recognition receptors, pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) dan danger-associated molecular patterns (DAMPs)</i> pada sepsis.....	9
2.3.2 Proses signaling melalui <i>Toll like receptor</i>	12
2.3.3 Pengaruh sepsis pada sistem imun.....	17
2.4 Peran Pemeriksaan Kultur Mikrobiologi pada Sepsis.....	18
2.5 Peran Neutrofil pada Sepsis	20
2.5.1 Perkembangan, fungsi, dan kinetika neutrofil.....	20
2.5.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi neutrofil.....	25
2.5.3 Peran neutrofil pada sepsis.....	28
2.6 Peran Limfosit pada Sepsis	31
2.6.1 Aktivasi sel T limfosit.....	31
2.6.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi limfosit	33
2.6.3 Peran limfosit pada sepsis	34
2.4 Peran Rasio Neutrofil-limfosit pada Sepsis	39
2.5 Prokalsitonin pada Sepsis.....	41
2.5.1 Biosintesis prokalsitonin	41
2.5.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi prokalsitonin	42
2.5.3 Peran prokalsitonin pada sepsis	44

2.6	Hubungan Rasio Neutrofil-limfosit dengan Kadar Prokalsitonin pada Sepsis	48
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		51
3.1	Kerangka Konseptual	51
3.2	Hipotesis Penelitian.....	52
BAB 4 METODE PENELITIAN		53
4.1	Desain Penelitian.....	53
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	53
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	53
4.3.1	Populasi penelitian	53
4.3.2	Sampel penelitian.....	53
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	53
4.4.1	Kriteria inklusi.....	53
4.4.2	Kriteria eksklusi.....	54
4.5	Besar Sampel.....	54
4.6	Cara Pengambilan Sampel Penelitian	55
4.7	Variabel Penelitian.....	55
4.8	Definisi Operasional.....	55
4.8.1	Rasio neutrofil-limfosit	55
4.8.2	Kadar prokalsitonin.....	55
4.8.3	Pasien sepsis.....	56
4.8.4	Pasien anemia aplastik.....	57
4.8.5	Pasien penyakit mieloproliferatif.....	57
4.8.5	Pasien penyakit keganasan atau mendapat kemoterapi	57
4.8.6	Pasien HIV/AIDS.....	57
4.8.7	Pasien yang mendapat terapi kortikosteroid.....	57
4.8.8	Pasien lupus eritematosus sistemik.....	58
4.8.9	Pasien menjalani hemodialisis	58
4.8.10	Pasien yang menjalani pembedahan, pasien luka bakar	58
4.8.11	Pasien infark miokard akut.....	58
4.9	Protokol Penelitian	59
4.10	Analisis Data	60
4.11	Biaya Penelitian.....	60
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....		61
5.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	61
5.2	Rasio Neutrofil-limfosit pada Pasien Sepsis	63
5.3	Kadar Prokalsitonin pada Pasien Sepsis.....	64
5.4	Korelasi Rasio Neutrofil-limfosit dengan Kadar Prokalsitonin.....	65
BAB 6 PEMBAHASAN.....		68
6.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	68
6.2	Rasio Neutrofil-limfosit pada Pasien Sepsis	74
6.3	Kadar Prokalsitonin pada Pasien Sepsis.....	79
6.4	Korelasi Rasio Neutrofil-limfosit dengan Kadar Prokalsitonin.....	80
6.5	Kelemahan dan Keterbatasan Penelitian.....	83
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....		85
7.1	Kesimpulan	85
7.2	Saran.....	86
DAFTAR PUSTAKA.....		87
LAMPIRAN.....		96

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Definisi Sepsis berdasarkan kriteria Surviving Sepsis Campaign tahun 2012	7
Tabel 2.2 Pengenalan TLRs terhadap PAMP dan DAMP	10
Tabel 2.3 Penyebab Neutrofilia	27
Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian.....	61
Tabel 5.2 Gambaran rasio neutrofil-limfosit dan kadar prokalsitonin menurut tingkat keparahan sepsis dan hasil kultur pada pasien sepsis.....	63
Tabel 5.3 Rasio neutrofil-limfosit pada pasien sepsis.....	64
Tabel 5.4 Kadar prokalsitonin pada pasien sepsis.....	65
Tabel 5.5 Uji normalitas data.....	65
Tabel 5.6 Hasil analisis korelasi Spearman.....	66



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Respons <i>Host</i> pada Sepsis	12
Gambar 2.2 Kaskade Pro-inflamasi pada Sepsis	15
Gambar 2.3 Skema distribusi dan kinetika neutrofil	22
Gambar 2.4 Pengaruh Sepsis pada Sistem Imun Adaptif	35
Gambar 4.1 Skema Protokol Penelitian	59
Gambar 5.1 Gambaran rasio neutrofil-limfosit dan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis.....	64
Gambar 5.2 Korelasi rasio neutrofil-limfosit dengan kadar prokalsitonin....	67



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Persetujuan komite etik.....	95
Lampiran 2	Information for Consent	96
Lampiran 3	Informed Consent	100
Lampiran 4	Formulir Lembar Pengumpul Data Subyek	101
Lampiran 5	Analisis Statistik.....	102
Lampiran 6	Prosedur pemeriksaan rasio neutrofil-limfosit dan kadar Prokalsitonin.....	109



DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CRP	: <i>C Reactive Protein</i>
CSF	: <i>colony stimulating factor</i>
DAMP	: <i>Danger Associated Molecular Pattern</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte monocyte Colony-stimulating Factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte monocyte Colony-stimulating Factor</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
NF κ B	: <i>Nuclear Factor κB</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NOD	: <i>Nucleotide-binding oligomerization Domain</i>
PAMP	: <i>Pathogen Associated Molecular Pattern</i>
PCT	: <i>Prokalsitonin</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear factor κB Ligand</i>
ROI	: <i>Reactive oxygen intermediate</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SIRS	: <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SSC	: <i>Surviving sepsis campaign</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor β</i>
TH	: <i>T helper</i>
TNF α ,	: <i>Tumor necrosis factor</i>