

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol

Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 3, Juli 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol 130
Aditya Sri Listyoko, lin Noor Chozin, Susanthy Djajalaksana
- Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan 139
Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani
- Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol 144
Widhy Yudistira Nalapraya, Jaka Pradipta, Muhammad Ikhsan Mokoagow, Erlina Burhan
- Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru 150
Hendra Taufik, Noni Novisari Soeroso, Setia Putra Tarigan, Erna Mutiara
- Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad 156
Dani Rosdiana, Dewi Anggraini, Indra Yovi, Marlina Tasril
- Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 163
Jatu Aviani, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang 173
Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri
- ### Tinjauan Pustaka
- Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) 182
Widya Wasityastuti, Andika Dhamarjati, Siswanto

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luanan Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, RSUP dr. M. Djamil Padang

Abstrak

Latar belakang: Sepsis merupakan suatu komplikasi umum yang terjadi akibat infeksi serta dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien. Beberapa metode digunakan untuk mengevaluasi prognosis sepsis seperti skor quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) dan prokalsitonin. Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi qSOFA dan NLR terhadap kadar prokalsitonin untuk memprediksi luanan pasien sepsis pneumonia di bangsal paru RSUP dr. M. Djamil Padang

Metode: Desain penelitian ini adalah potong lintang yang dilakukan pada pasien sepsis pneumonia di bangsal paru RSUP dr. M. Djamil Padang pada September 2019 - Februari 2020. Skor qSOFA dinilai berdasarkan pemeriksaan fisis, sedangkan NLR dan prokalsitonin diukur dari pemeriksaan darah.

Hasil: Terdapat hubungan yang bermakna antara skor qSOFA dan kadar prokalsitonin ($r=0,409$; $P=0,006$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara NLR dan kadar prokalsitonin ($r=0,232$; $P=0,134$). Terdapat hubungan yang bermakna antara skor qSOFA dan luanan pasien ($P=0,036$), tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar prokalsitonin dan luanan pasien ($P=0,249$) dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara NLR dan luanan pasien ($P=0,157$).

Kesimpulan: Skor qSOFA merupakan metode yang lebih dipertimbangkan dalam evaluasi luanan pasien sepsis pneumonia. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 173-81*)

Kata kunci: qSOFA, NLR, prokalsitonin, sepsis pneumonia, luanan.

Correlation of qSOFA and NLR to Procalcitonin Levels for Predicting Outcome of Pneumonia Sepsis Patients at RSUP dr. M. Djamil Padang

Abstract

Backgrounds: Sepsis is a common complication that occurs due to infection and can increase morbidity and mortality in patients. Several methods are applied to evaluate the prognosis of sepsis, such as quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score, Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and procalcitonin. This study aimed to determine correlation of qSOFA and NLR on procalcitonin levels to predict the outcome of pneumonia sepsis patients in the pulmonary ward of RSUP dr. M. Djamil Padang.

Methods: This was a cross sectional study of pneumonia sepsis patients in the pulmonary ward of the RSUP dr. M. Djamil Padang during September 2019 - February 2020. The qSOFA score was assessed based on physical examination, while both NLR and procalcitonin were measured from blood tests.

Results: There was a significant relationship between qSOFA score and procalcitonin levels ($r=0.409$; $P=0.006$). There were no significant correlation between NLR and procalcitonin levels ($r=0.232$; $P=0.134$). There was a significant correlation between qSOFA score and patient outcome ($P=0.036$), there was no significant relationships between procalcitonin levels and patient outcomes ($P=0.249$), and there were no significant correlation between NLR and patient outcomes ($P=0.157$).

Conclusions: qSOFA score was more considered method to evaluate the outcome of pneumonia sepsis patients. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 173-81*)

Keywords: qSOFA, NLR, procalcitonin, pneumonia sepsis, outcome.

Korespondensi: Ibnu Arief Dafitri

Email: ibnu.ariief@gmail.com

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan komplikasi umum yang terjadi akibat infeksi dan dapat meningkatkan morbiditas serta mortalitas pada pasien. Angka kejadian sepsis terus mengalami peningkatan. Penelitian meta-analisis dari tahun 2003 hingga 2015 memperkirakan di seluruh dunia terdapat 31,5 juta kasus sepsis per tahun yang memerlukan perawatan rumah sakit, 19,4 juta diantaranya merupakan kasus sepsis berat dan berpotensi menyebabkan kematian pada 5,3 juta jiwa per tahun. Insiden sepsis di negara maju 437 per 100.000 jiwa per tahun dengan tingkat kematian di rumah sakit pada pasien sepsis dan sepsis berat di masing-masing adalah 17% dan 26%.¹

Community-acquired pneumonia (CAP) merupakan penyebab sepsis terbanyak dari beberapa penelitian. Sekira 40-50% pasien sepsis menunjukkan penyebab sepsis berasal dari infeksi saluran napas.² Data dari 4 rumah sakit di Indonesia yaitu RS Dr. Soetomo, RS Universitas Airlangga, RS Dr. Sulianti Saroso dan RS Dr. M. Djamil tahun 2013-2016 melaporkan jumlah kasus sepsis sebanyak 14.076 kasus dengan mortalitas sebesar 58,3%.³

Faktor penting dalam penatalaksanaan sepsis adalah identifikasi dini sehingga dapat diberikan terapi yang sesuai dan meningkatkan luaran yang lebih baik pada pasien sepsis serta syok septik.⁴ Diagnosis dini pada sepsis dapat terkendala karena tidak semua gejala sepsis selalu tampak (sulit diinterpretasikan) terutama pada pasien kritis. Penegakan diagnosis sepsis menjadi semakin sulit dengan keberadaan inflamasi sebagai akibat proses perjalanan penyakit lain.⁵

Berbagai penanda hayati (*biomarker*) telah dikembangkan untuk mendiagnosis sepsis. Penanda hayati untuk inflamasi sistemik seperti *C-Reactive Protein* (CRP), Laju Endap Darah (LED), hitung leukosit memberikan hasil yang tidak cukup sensitif dan spesifik pada infeksi bakteri. Penelitian Jekarl dkk melaporkan

sensitivitas dan spesifisitas CRP (66,5% dan 50,8%), LED (56,2% dan 55,3%) dan hitung leukosit (41% dan 77,8%) pada pasien suspek infeksi.⁶ Kultur darah merupakan baku emas dalam diagnosis etiologis sepsis. Konfirmasi infeksi dengan kultur darah dilaporkan memiliki spesifisitas yang tinggi (99%) namun memiliki sensitivitas yang lebih rendah (72%), serta memerlukan waktu yang lama (12-72 jam) sebelum pemeriksaan laboratorium hingga memperoleh hasil diagnosis (6-7 jam).⁷

Kadar prokalsitonin (PCT) dalam darah yang tinggi memberikan prediksi positif terhadap sepsis dan syok septik karena bakteri merupakan stimulus yang kuat terhadap produksi PCT.⁸ PCT banyak digunakan sebagai penanda hayati pada sepsis dan syok septik serta menunjukkan akurasi yang lebih baik. PCT dengan sensitivitas 98,47% dan spesifisitas 98,47% dapat membedakan sepsis yang disebabkan bakteri dengan penyakit non infeksi.⁹ Kadar PCT sangat berhubungan dengan tingkat keparahan infeksi dalam memprediksi prognosis pasien.¹⁰ Penelitian Wang dkk tahun 2018 menyatakan bahwa PCT merupakan penanda yang paling akurat dalam penilaian prognostis pada sepsis pneumonia dengan sensitivitas 84,7% dan spesifisitas 94,1%.¹¹

Walaupun dianggap sebagai penanda sepsis yang lebih baik, namun PCT memerlukan biaya relatif tinggi dan tidak selalu tersedia di berbagai rumah sakit. Sebaliknya, pemeriksaan darah lengkap cukup murah, cepat dan umum dilakukan. Selama proses sepsis, apoptosis sel B dan sel T menyebabkan penurunan jumlah limfosit dalam darah (limfopenia) yang dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan prediktor infeksi nosokomial. *Neutrofil Lymphocyte Ratio* (NLR) yang merupakan diferensiasi pemeriksaan darah rutin dapat dijadikan penanda pada pasien infeksi yang mengalami disregulasi respons imun. Penelitian Russell dkk menunjukkan peningkatan NLR yang progresif pada kelompok pasien sepsis yang mengalami peningkatan severitas

infeksi dengan tingkat akurasi 70% dalam memprediksi mortalitas.¹²

Bersamaan dengan diterapkannya Sepsis-3, diperkenalkan pula metode skor *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi pasien sepsis di ruang rawat non intensif (ICU).¹³ Identifikasi skor qSOFA dapat dilakukan di samping tempat tidur tanpa sumber daya tambahan, sehingga dapat menjadi alat klinis dalam mengidentifikasi disfungsi organ pada pasien sepsis.¹⁴

Penelitian Song dkk menjelaskan bahwa berdasarkan data yang dipublikasikan setelah penerapan Sepsis-3 diperoleh validitas prediktif mortalitas di rumah sakit dari skor qSOFA secara statistik lebih besar dibandingkan dengan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) atau *Systemic Inflammation Response Syndrome* (SIRS) dalam menemukan pasien sepsis di luar ruang ICU. Sebanyak 82,8% pasien dengan skor qSOFA positif (qSOFA ≥ 2) menunjukkan disfungsi organ akut dan meningkatkan risiko kematian. Skor qSOFA positif memberikan sensitivitas 51%, spesifisitas 83% dan akurasi 74% dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit.¹⁵

Hasil konsensus Sepsis-3 telah merekomendasikan skor qSOFA dalam penggunaan praktek klinis untuk mendiagnosis maupun prognosis sepsis, namun beberapa penelitian menunjukkan performa skor qSOFA yang rendah dalam mengevaluasi prognosis pasien sepsis. Penelitian Ronson dkk menyebutkan sensitivitas qSOFA 52%, spesifisitas 81% dan akurasi 68% dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit.¹⁶ Penelitian Tokioka dkk juga menyebutkan akurasi qSOFA 69% dalam memprediksi mortalitas di rumah sakit.¹⁷

Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang beragam dalam penerapan qSOFA dan NLR pada pasien sepsis, sehingga perlu dilakukan evaluasi kemampuan qSOFA dan NLR dalam menilai prognosis pasien sepsis dan

menentukan korelasinya terhadap PCT yang digunakan dalam diagnosis maupun prognosis pasien sepsis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

METODE

Desain penelitian ini adalah observasional dengan rancangan potong lintang terhadap pasien sepsis pneumonia yang dirawat di bangsal paru RSUP dr. M. Djamil Padang pada September 2019 hingga Februari 2020. Pemilihan subjek dilakukan dengan teknik konsekutif. Kriteria inklusi yaitu usia ≥ 18 tahun, bersedia ikut dan menandatangani formulir persetujuan (*informed consent*) serta telah mendapat pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorium penunjang. Kriteria eksklusi yaitu sepsis yang disebabkan oleh infeksi selain pneumonia, pasien meninggal atau ditransfer ke ruang/rumah sakit lain sebelum memperoleh hasil pemeriksaan klinis dan laboratorium.

Data diolah menggunakan program IBM SPSS versi 22.0. Uji *chi-square* dilakukan untuk menilai perbedaan secara statistik dari dua variabel kategorik dengan nilai $P < 0,05$ dianggap bermakna. Uji korelasi *Spearman Rank* dilakukan untuk menguji hubungan dari dua variabel numerik.

HASIL

Dari hasil penelitian pada 43 subjek diketahui bahwa sebagian besar pasien sepsis pneumonia berjenis kelamin laki-laki (67,4%) dan memiliki rerata usia $59,21 \pm 13,89$ tahun. Penyakit komorbid terbanyak yang diderita adalah tuberkulosis (TB) (44,2%). Sebagian besar subjek (55,8%) memiliki skor qSOFA=3 lebih banyak ditemukan pada pasien sepsis pneumonia. Ditetapkan nilai titik potong NLR berdasarkan nilai titik tengah NLR yaitu 12,57. Sebagian besar subjek (51,2%) berada pada kategori NLR $\geq 12,57$. Berdasarkan kadar PCT, pasien sepsis pneumonia dikategorikan dalam kelompok *moderate* dan *high* masing-masing 15 subjek (34,9%), sedangkan kelompok *severe* sebanyak 13 subjek (30,2%) (Tabel 1).

Analisis diagnostik terhadap luaran pasien sepsis pneumonia menggunakan analisis *Area*

Under Receiver Operating Curve (AUROC) dan diperoleh akurasi qSOFA 0,689 dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 77,8%. Selain itu, diperoleh sensitivitas dan spesifisitas qSOFA lebih baik dibandingkan dengan NLR ataupun PCT (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien sepsis pneumonia

Karakteristik Dasar	N	%
Umur	59,21±13,89 ^a	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	29	67,4
Perempuan	14	32,6
Komorbid		
CKD	1	2,3
Asma	1	2,3
Ca bronkogenik	4	9,3
CHF	1	9,3
Diabetes melitus	2	4,7
Parapneumonia efusi	1	2,3
Pneumotoraks	3	7,0
PPOK	9	20,9
TB paru	19	44,2
Kadar PCT	33,82±109,93 ^a	
Risiko Sepsis		
Low (<0,5 ng/dl)	0	0,0
Moderate (≥0,5ng/ml - <2ng/dl)	15	34,9
High (≥2 - <10 ng/dl))	15	34,9
Severe (≥10 ng/dl)	13	30,2
Skor qSOFA	2,56±0,50 ^a	
2	19	44,2
3	24	55,8
Rasio Netrofil/Limfosit (NLR)	16,32±4,49 ^a	
<12,57	21	48,8
≥12,57	22	51,2
Lama rawat	9,21±5,22 ^a	
Luaran		
Perbaikan	25	58,1
Meninggal	18	41,9

Ket: ^a=Rerata±SD; TB=tuberkulosis; CKD=*chronic kidney disease*; CHF=*congestive heart failure*; PPOK=pernyakit paru obstruktif kronik; PCT=prokalsitonin; qSOFA=*quick Sequential Organ Failure Assesment*

Tabel 2. Sensivitas dan spesifisitas penilaian sepsis serta nilai titik potong NLR

Penilaian Sepsis	Nilai Titik Potong	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	ROC (%)
qSOFA	-	60	77,8	68,9
NLR	12,57	60	66,7	65,1
PCT	-	44	77,8	60,9

Ket: ROC=*receiver operating curve*; PCT=prokalsitonin; qSOFA=*quick sequential organ failure assesment*; NLR=*neutrophil lymphocyte ratio*

Analisis lebih lanjut menggunakan uji *chi-square* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara qSOFA terhadap luaran pasien ($P=0,032$), namun tidak terdapat hubungan yang bermakna pada NLR ($P=0,157$) dan prokalsitonin ($P=0,249$) terhadap luaran pasien seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3. Hasil penelitian ini juga menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara skor qSOFA dengan kadar prokalsitonin ($P=0,007$) namun tidak berhubungan yang bermakna antara NLR dengan kadar prokalsitonin ($P=0,162$). Hasil uji korelasi *Spearman Rank* untuk menilai korelasi qSOFA terhadap PCT dan korelasi NLR terhadap PCT menunjukkan terdapat korelasi positif yang moderat dan bermakna secara statistik antara qSOFA dengan prokalsitonin ($r=0,409$; $P=0,006$) serta terdapat korelasi positif yang lemah dan tidak bermakna secara statistik antara NLR dengan prokalsitonin ($r=0,232$; $P=0,134$) seperti yang ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel 3. Perbandingan parameter sepsis terhadap lama rawat dan luaran

Parameter	Lama Rawat (rerata±SD)	Luaran		Total	P
		Hidup	Meninggal		
qSOFA					
2	10,26±4,93	15 (78,9%)	4 (21,1%)	19 (44,2%)	0,032
3	8,38±5,40	10 (41,7%)	14 (58,3%)	24 (55,8%)	
NLR					
<12,57	10,48±5,41	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21 (48,8%)	0,157
≥12,57	8,00±4,85	10 (45,5%)	12 (54,5%)	22 (51,2%)	
PCT					
≤2	10,53±5,58	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (34,9%)	0,249
>2	8,50±4,98	14 (50,0%)	14 (50,0%)	28 (65,1%)	

Ket: PCT=prokalsitonin; qSOFA=*quick sequential organ failure assesment*; NLR=*neutrophil lymphocyte ratio*

Tabel 4. Korelasi skor qSOFA dan NLR dengan prokalsitonin

Parameter	Prokalsitonin			Total	P
	Moderate	High	Severe		
qSOFA					
2	9 (60,0%)	9 (60,0%)	1 (7,7%)	19 (44,2%)	0,007
3	6 (40,0%)	6 (40,0%)	12 (92,3%)	24 (55,8%)	
NLR					
<12,57	10 (66,7%)	7 (46,7%)	4 (30,8%)	21 (48,8%)	0,162
≥12,57	5 (33,3%)	8 (53,3%)	9 (69,2%)	22 (51,2%)	

Ket: qSOFA=*quick sequential organ failure assesment*; NLR=*neutrophil lymphocyte ratio*

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata usia pasien sepsis pneumonia adalah 59 tahun dan sebagian besar adalah laki-laki (67,4%). Penelitian Raith dkk melaporkan hasil serupa dengan rerata umur pasien sepsis $62,9 \pm 17,4$ tahun.¹⁸ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menyebutkan peningkatan insiden sepsis lebih banyak ditemukan pada pria dan kelompok lanjut usia.¹⁹

Komorbid terbanyak pada penelitian ini adalah TB paru (44,2%). Mishra dkk menyatakan bahwa TB paru dapat memperburuk kondisi paru dan mempercepat immunosupresi terutama pada pasien *immunocompromised* sehingga lebih mudah terkena infeksi sekunder bakteri lain. Infeksi TB paru bersama pneumonia pada pasien *immunocompromised* akan meningkatkan risiko kejadian sepsis yang dikaitkan dengan hiponatremia. Hiponatremia menyebabkan gangguan pada sekresi hormon anti-diuretik dan meningkatkan risiko kematian pada pasien sepsis.²⁰

Penelitian ini menemukan bahwa seluruh pasien sepsis menunjukkan disfungsi organ (qSOFA ≥ 2) dengan 55,8% pasien sepsis diantaranya memiliki qSOFA=3. Hasil yang serupa ditemukan pada penelitian Raith dkk yang menunjukkan skor qSOFA ≥ 2 ditemukan pada 54,4% pasien sepsis.¹⁸ Song dkk menyatakan bahwa qSOFA ≥ 2 berasosiasi terhadap terjadinya disfungsi organ akut dan memberikan hasil yang lebih baik untuk menentukan disfungsi organ pada pasien sepsis yang dirawat di ruang non-ICU dibandingkan kriteria SIRS.¹⁵

Penelitian ini menunjukkan sebanyak 51,2% pasien sepsis memiliki NLR tinggi (NLR $\geq 12,57$). Penelitian Russell dkk menjelaskan asosiasi antara nilai NLR yang tinggi dan keberadaan bakterimia pada pasien sepsis. Nilai NLR yang tinggi banyak ditemukan pada pasien meninggal dimana NLR > 7 berasosiasi dengan risiko kematian.¹²

Seluruh pasien sepsis pada penelitian ini mengalami peningkatan kadar PCT. Sankar dkk menyatakan peningkatan kadar PCT menunjukkan tingkat keparahan sepsis dan disfungsi organ.²¹

Kadar PCT umumnya meningkat beberapa kali lipat dan akan bertahan selama proses inflamasi sistemik berlangsung. Peningkatan kadar PCT terlihat lebih jelas pada infeksi bakteri dibandingkan infeksi virus.²² Gupta dkk menjelaskan jenis bakteri penyebab infeksi memengaruhi kadar PCT pasien sepsis. Peningkatan kadar PCT umumnya dipengaruhi oleh jenis bakteri Gram negatif seperti *K. pneumoniae* dibandingkan bakteri Gram positif seperti *S. Aureus* dan MRSA.⁹

Sensitivitas qSOFA terhadap luanan diperoleh sebesar 60% dengan spesifisitas 77,8% dan akurasi 70%. Hasil ini sejalan dengan penelitian Maitra dkk yang memperoleh sensitivitas 48%, spesifisitas 83%, dan akurasi 71% pada qSOFA ≥ 2 .²³ Penelitian Machado dkk juga melaporkan sensitivitas qSOFA ≥ 2 sebesar 53,9%, spesifisitas 83,6% dan akurasi 75%. Hal ini menunjukkan sensitivitas qSOFA yang rendah dalam memprediksi mortalitas pasien.²⁴ Perbedaan nilai sensitivitas dan spesifisitas dapat disebabkan oleh variasi jumlah subjek penelitian, desain penelitian dan keterlibatan beberapa tempat dalam melakukan penelitian.

Sensitivitas dan spesifisitas NLR terhadap luanan pasien diperoleh masing-masing 60% dan 66,7% dengan akurasi 65,1% serta nilai titik potong NLR=12,57. Hasil serupa juga dijumpai pada penelitian Ljungstrom dkk yang memperoleh sensitivitas 64,7%, spesifisitas 60,8% dan akurasi 62,2% dengan nilai titik potong NLR=10. Pada nilai titik potong 3, NLR menunjukkan sensitivitas 95,1%, spesifisitas 11,7% dan akurasi 41,5%. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa nilai NLR yang rendah dapat digunakan untuk menyingkirkan bakteri sebagai penyebab etiologis pada pasien kritis.²⁵ Faktor yang memengaruhi keragaman hasil NLR dalam menilai sepsis yaitu perbedaan nilai titik potong yang ditetapkan pada penelitian.

Sedangkan sensitivitas PCT terhadap luanan pasien diperoleh sebesar 44%, spesifisitas 77,8% dan akurasi 60,9% dengan nilai titik potong 2 ng/mL. Hasil serupa ditemukan pada penelitian Ljungstrom dkk dengan sensitivitas 32,1%, spesifisitas 89,5% dan akurasi 69,1% serta nilai titik potong PCT=2 ng/mL.²⁵ selain itu, penelitian Zhou dkk juga

memperoleh sensitivitas PCT 90,2%, spesifisitas 78,3% dan akurasi 87% dengan nilai titik potong 3,95 ng/mL.²⁶ Faktor yang memengaruhi perbedaan hasil PCT dalam menilai luanan pasien sepsis yakni rentang waktu pemeriksaan PCT yang beragam. Sankar dkk menemukan bahwa kadar PCT mulai meningkat dalam waktu 4 jam dan mencapai puncaknya dalam waktu 8–24 jam.²¹ Faktor lain yaitu perbedaan dalam jumlah sampel penelitian, desain penelitian dan penetapan nilai titik potong PCT.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata lama rawat pada kelompok qSOFA=2 adalah 10 hari dan kelompok qSOFA=3 adalah 8 hari. Skor qSOFA bermakna secara statistik untuk menilai mortalitas pasien ($P=0,032$), dimana kelompok pasien qSOFA=3 lebih banyak yang meninggal. Penelitian Ronson dkk menunjukkan rerata lama rawat pada kelompok qSOFA ≥ 2 yaitu 9 hari dan lebih banyak pasien yang meninggal.¹⁶ Hal serupa ditunjukkan pada penelitian Raith dkk yang menyebutkan peningkatan qSOFA secara signifikan meningkatkan risiko kematian ($P<0,001$).¹⁸ Penelitian lain oleh Jiang dkk melaporkan qSOFA ≥ 2 memiliki korelasi yang kuat dengan mortalitas pasien pneumonia, namun sensitivitas qSOFA rendah dalam mengidentifikasi kematian lebih dini pada pasien sepsis. Skor qSOFA umumnya digunakan oleh klinisi untuk menilai keberadaan disfungsi organ agar dapat memulai atau meningkatkan terapi yang memadai pada pasien dibandingkan untuk memprediksi mortalitas.²⁷

Berdasarkan parameter NLR pada penelitian ini, lama rawat pada pasien dengan NLR yang tinggi lebih singkat (8 hari) dibandingkan pasien dengan NLR yang rendah (10 hari). Meskipun NLR yang tinggi banyak ditemukan pada kelompok pasien sepsis yang meninggal, namun nilai NLR tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap luanan pasien ($P=0,157$). Penelitian Liu dkk melaporkan rerata lama rawat pasien sepsis selama 10 hari dan mortalitas pasien lebih tinggi pada nilai NLR $>23,8$. Terdapat hubungan nilai NLR yang bermakna terhadap mortalitas pasien ($P=0,0001^*$), sehingga peningkatan NLR menjadi indikator yang kuat dalam memprediksi severitas atau prognosis sepsis,

termasuk menilai respon inflamasi pasien. Neutrofil dan limfosit merupakan komponen utama sistem imun dalam melawan infeksi. Peningkatan jumlah neutrofil akibat infeksi dan penurunan jumlah limfosit akibat apoptosis selama periode sepsis akan menyebabkan kondisi inflamasi yang berkelanjutan dan menurunkan angka kesembuhan pasien.²⁸

Pada penelitian ini, rerata lama rawat pasien dengan PCT ≤ 2 ng/mL adalah 11 hari dan PCT >2 ng/mL adalah 9 hari. Sebagian besar pasien dengan PCT ≤ 2 ng/mL mengalami perbaikan, namun PCT tidak berhubungan bermakna terhadap peningkatan mortalitas ($P=0,249$). Penelitian Bishop dkk menunjukkan kadar PCT memiliki hubungan yang bermakna terhadap lama rawat ($P=0,0238$) dengan rerata lama rawat 13 hari pada pasien dengan PCT $\geq 1,5$ $\mu\text{g/dL}$ dan 17 hari pada pasien dengan PCT $<1,5$ $\mu\text{g/dL}$. Penelitian tersebut menyebutkan kadar PCT tidak menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap luanan pasien ($P=0,5$).²⁹ Hal ini berbeda dengan pernyataan Meisner dkk yang menyebutkan peningkatan kadar PCT berkaitan dengan peningkatan risiko kematian.⁸ Shankar dkk juga menyebutkan perbedaan waktu dalam pengambilan serum PCT dapat memengaruhi hasil PCT. Kadar PCT pada hari pertama setelah admisi seringkali gagal dalam memprediksi prognosis, namun kadar PCT akan meningkat seiring dengan meningkatnya severitas sepsis dan disfungsi organ.²¹

Skor qSOFA yang tinggi berkaitan dengan peningkatan kadar PCT ($P=0,007$). Skor qSOFA memiliki korelasi yang positif, moderat dan bermakna secara statistik terhadap PCT ($r=0,409$; $P=0,006$). Hal ini serupa dengan penelitian Bathia dkk yang melaporkan pasien sepsis dengan skor qSOFA ≥ 2 secara langsung meningkatkan kadar prokalsitonin dan berasosiasi kuat terhadap peningkatan risiko kematian. Pasien dengan peningkatan kadar PCT >6 ng/mL akan memperburuk prognosis penyakit.³⁰ Penelitian Jonathan dkk di RS Hasan Sadikin Bandung menyatakan bahwa terdapat korelasi yang kuat dan bermakna antara skor SOFA dan kadar PCT ($r=0,557$, $P=0,0001^*$) pada pasien sepsis yang

dirawat di ruang ICU.³¹ Hasil berbeda dari penelitian Yunus dkk yang melaporkan korelasi yang lemah antara PCT dan skor SOFA. Pengukuran kadar PCT tunggal dalam 2 hari pertama rawat tidak memberikan prognostik yang bermakna. Kinetik PCT memberikan hasil prognostik lebih baik pada hari ketiga dibandingkan dengan perubahan kondisi klinis yang dievaluasi dengan kriteria SOFA.³²

Penelitian ini menunjukkan peningkatan nilai NLR tidak selalu berhubungan dengan peningkatan kadar PCT ($P=0,162$). Meskipun demikian terdapat korelasi yang positif, lemah dan tidak bermakna secara statistik antara NLR dengan PCT ($r=0,232$; $P=0,134$). Hasil serupa pada penelitian Jonathan dkk yang menyatakan terdapat korelasi yang lemah dan tidak bermakna antara NLR dan kadar PCT ($r=0,112$; $P=0,477$) pada pasien sepsis di ICU.³¹ Namun, penelitian Nurdani dkk di Surabaya menyatakan adanya korelasi yang kuat dan bermakna antara NLR dan kadar PCT ($r=0,68$; $P<0,01$) pada pasien sepsis.³³ Perbedaan hasil penelitian dapat disebabkan adanya perbedaan waktu pengukuran neutrofil, limfosit dan prokalsitonin. Neutrofil akan meningkat dalam sirkulasi dan jaringan yang terinfeksi beberapa jam (7-10 jam) setelah endotoksin dilepaskan oleh mikroba dan bertahan beberapa hari dalam sirkulasi. Kadar prokalsitonin meningkat dalam waktu 2 jam setelah stimulasi bakteri yang mencapai puncaknya dalam waktu 12-48 jam dan mengalami penurunan setelahnya.³⁴

Penelitian ini tidak mempertimbangkan terapi pengobatan yang telah diberikan pada pasien sepsis sebagai kriteria eksklusi untuk menilai NLR. Penelitian Karakonstantis dkk mengungkapkan terdapat jebakan dalam penggunaan NLR sebagai indikator sepsis. Pemberian obat-obatan seperti kortikosteroid dapat memengaruhi jumlah neutrofil dan limfosit.³⁵

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam jumlah subjek penelitian yang relatif sedikit, dilakukan di satu tempat penelitian serta tidak dilakukan randomisasi yang dapat menyebabkan terjadi bias. Sehingga terdapat kemungkinan faktor

lain yang memengaruhi skor qSOFA, nilai NLR dan PCT tidak dianalisis.

KESIMPULAN

Skor qSOFA merupakan parameter yang lebih baik dalam menilai luanan pasien sepsis pneumonia dibandingkan NLR atau PCT. Hasil penelitian menunjukkan skor qSOFA memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap kadar prokalsitonin. Penelitian ini juga menunjukkan nilai NLR tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap kadar prokalsitonin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmanns P, et al. Assesment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:259-72.
2. Ceccato A, Torres A. Sepsis and community-acquired pneumonia. *Annals Res Hosp.* 2018;2:1-8.
3. Purba AKR, Mariana N, Aliska G, Wijaya SH, Wulandari RR, Hadi U, et al. The burden and costs of sepsis and reimbursement of its treatment in a developing country: an observational study on focal infections in Indonesia. *Int J Infec Dis.* 2020;96:211-8.
4. Vincent JL, Mira JP, Antonelli M. Sepsis: older and newer concepts. *Lancet Respir Med.* 2016;4:237-40.
5. Vincent JL. The Clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PLoS Med.* 2016;13:e1002022.
6. Jekarl DW, Lee SO, Kim MS, Kim YG, Woo SH, Lee WJ. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on sepsis-3. *J Clin Lab Anal.* 2019;33:e22996.
7. Ljungstrom L, Enroth H, Claesson BEB, Ovemyr I, Karlsson J, Fröberg B, et al. Clinical evaluation of commercial nucleic acid amplification tests in patients with suspected sepsis. *BMC Infectious Disease.* 2015;15:199.

8. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34:263-73.
9. Gupta S, Jaswani P, Sharma RK, Agrawa S, Prasad N, Sahu C, et al. Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis: a tertiary care center experience. *J Infect Public Health*. 2019;12:323-9.
10. Szederjesi J, Almasy E, Lazar A, Hutanu A, Badea I, Georgescu A. An evaluation of serum procalcitonin and c-reactive protein levels as diagnostic and prognostic biomarkers of severe sepsis. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2015;1:147-53.
11. Wang Y, Wang D, Fu J Liu Y. Predictive value of SOFA, qSOFA score and traditional evaluation index on sepsi prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017;29:700-4.
12. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;78:339-48.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
14. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment (qSOFA) score with excess hospital mortality in adults with suspected infection in low and middle country. *JAMA*. 2018;319:2202-11.
15. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, lee JH. Performance of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22:28.
16. Lo RSL, Leung LY, Brabrand M, Yeung CY, Chan SY, Lam CCY, et al. qSOFA is a poor predictor of short-term mortality in all patients: a systematic review of 410,000 patients. *J Clin Med*. 2019;8:61.
17. Tokioka F, Okamoto H, Yamazaki A, Itou A, Ishida T. The prognostic performance of qSOFA for community-acquired pneumonia. *J Intensive Care*. 2018;6:46.
18. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317:290-300.
19. Kemker JA, Martin GS. The changing epidemiology and definitions of sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37:165-79.
20. Mishra R, Patel HK, Singasani R, Vakde T. Tuberculosis septic shock, an elusive pathophysiology and hurdles in management: a case report and review of literature report. *World J Crit Care Med*. 2019;8:72–81.
21. Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth*. 2012;27:269-83.
22. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus c-reactive protein usefulness: as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4:195-9.
23. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1123-9.
24. Machado FR, Cavalcanti AB, Monteori MB, Sousa JL, Bossa A, Bafi AT, et al. Predictive accuracy of the quick sepsis-related organ failure assessment score in Brazil: a prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:789-98.
25. Ljungstrom L, Pernestig A, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, c-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;12:e0181704.
26. Zhou H, Guo S, Lan T, Ma S, Zhang F, Zhao Z. Risk stratification and prediction value of

- procalcitonin and clinical severity score for community-acquired pneumonia in ED. *Am J Emerg Med.* 2018;36:2155-60.
27. Jiang J, Yang J, Jin Y, Cao J, Lu Y. Role of qSOFA in predicting mortality of pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e12634.
 28. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significant of neutrophil to lymphocyte ratio in patient with sepsis. *Mediators of Inflamm.* 2016;2016:8191254:1-8.
 29. Bishop BM, Bon JJ, Trienski TL, Pasquale TR, Martin BR, File TM Jr. Effect of introducing procalcitonin on antimicrobial therapy duration in patients with sepsis and/or pneumonia in the intensive care unit. *Ann Pharmacother.* 2014;48:577-83.
 30. Bhatia MS, Attri R, Kant KR, Sharda SC. Correlation of quick SOFA score and procalcitonin with mortality in the emergency department. *JAMMR.* 2020;32:64–9.
 31. Jonathan, Pradian E, Zulifariansyah A, et al. Correlation between neutrophil-lymphocyte count ratio and procalcitonin in sepsis and septic shock. *Majalah Kedokteran Bandung.* 2019;51:165-71.
 32. Yunus I, Fasih H, Wang Y. The use of procalcitonin in determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PloS One.* 2018;13:e0206527.
 33. Nurdani A, Hadi U, Arfijanto MV, Rusli M, Bramantono, Miftahussurur, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and prcalcitonin levels in sepsis patients. *The New Armenian Medical Journal.* 2019;13:48–54.
 34. Arif SK, Rukka ABS, Wahyuni S. Comparison of neutrophils-lymphocytes ratio and procalcitonin parameters in sepsis patient treated in intensive care unit Dr. Wahidin Hospital, Makassar, Indonesia. *J. Med. Sci.* 2017;17:17-21.
 35. Karakonstantis S, Kamelaki D, Tzagkarakis E, Lidakis C. Pitfalls in studies of eusinopenia and neutrophyl-to-lymphocyte count ratio. *Infect Dis (Lond)* 2018;50:163-74.