

Hubungan Neutrophil Lymphocyte Ratio dengan Outcome Sepsis pada Geriatri

Iswardi Darwis¹, Probosuseno²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Geriatri merupakan kelompok usia yang rentan terjadi sepsis dan terkadang sulit sekali ditegakkan karena tanda-tanda inflamasi jarang muncul. Pemeriksaan sederhana meliputi neutrophil lymphocyte ratio (NLR) dapat mencerminkan kondisi inflamasi secara sederhana dengan pemeriksaan darah rutin saja. Neutrofilia dan limfopenia dapat menggambarkan kondisi derajat pemberatan sepsis pada geriatri dan mortalitasnya. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan *neutrophil lymphocyte ratio* dengan *outcome* sepsis pada pasien geriatri. Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cohort retrospective*. Data diperoleh dari catatan medik pasien. Untuk menganalisis sensitivitas dan spesifisitas dari nilai NLR untuk menentukan kematian sepsis pada pasien geriatri digunakan analisa statistik kurva *receiver-operating characteristics* (ROC) dengan hasil bermakna apabila nilai kurva ROC lebih dari 50%. Untuk mengetahui nilai NLR dengan *outcome* dilakukan uji *Chi-square*. Data diolah dengan SPSS versi 22.0. Hasil uji dikatakan bermakna bila nilai $p < 0,05$. Subyek penelitian ini berjumlah 52 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Nilai median usia subyek 66 (60-87) tahun dengan subyek laki-laki terbanyak 51,92%. Diagnosis sepsis berat 48,08% diikuti sepsis 29,62% dan syok septik 25%. Subyek meninggal sebanyak 27 subyek (51,92%). Kadar hemoglobin 11,3 g/dl; leukosit $15,26 \cdot 10^3$ /ml; trombosit $150 \cdot 10^3$ /ml dan nilai NLR 13,98 (0,27-57,19). Kurva ROC NLR, menunjukkan bahwa NLR memiliki nilai prediktor yang baik (AUC 66,6%; nilai p 0,04) nilai NLR sebesar 13,05. Pasien sepsis pada geriatri dengan nilai NLR $\geq 13,05$ meninggal sebanyak 18 (66,67%) pasien sedangkan pasien geriatri dengan nilai NLR $< 13,05$ meninggal 9 (36%) pasien dengan nilai p 0,027 (RR 1,852 IK 95% 1,133-11,154). Peningkatan *neutrophil lymphocyte ratio* berhubungan dengan peningkatan kematian akibat sepsis pada pasien geriatri

Kata Kunci: Geriatri, *neutrophil lymphocyte ratio*, sepsis

The Relationship of Neutrophil Lymphocyte Ratio with Sepsis Outcomes in Geriatric Patients

Abstract

Geriatric medicine is a vulnerable age group occur sepsis and sometimes difficult once enforced because of signs of inflammation is rarely present. Simple examination covering neutrophil lymphocyte ratio (NLR) may reflect simply inflammatory conditions with routine blood examination only. Neutrophilia and lymphopenia can describe the condition of the degree of pemberatan sepsis on geriatric medicine and mortalitasnya. The purpose of this research was to know relationship neutrophil lymphocyte ratio with geriatric patients sepsis outcomes. This research is research observational cohort retrospective design with analytic. Data obtained from the medical records of the patient. To analyse the sensitivity and specificity of the NLR to determine death of sepsis in patients geriatric used statistical analysis of curve of the receiver-operating characteristics (ROC) with meaningful result if the value of the ROC curve is more than 50%. to find out the value of test outcomes done with NLR Chi-square. The data processed with SPSS version 22.0. Test results are said to be meaningful if the value of $p < 0.05$. The subjects of these studies amounted to 52 people who meet the criteria for inclusion and exclusion. The value of the median age of 66 subjects (60-87) in male subjects with most 51.92%. The diagnosis of severe sepsis 48.08% diikuti sepsis septic shock 29.62% and 25%. The subject died as much as 27 subjects (51.92%). The levels of haemoglobin 11.3 g/dl; leukocytes 15, 26.103/ml; platelets 150.103/ml and the NLR 13.98 (0.27-57,19). The ROC curve, indicating that the NLR NLR has a good Predictor values (AUC 66.6%; p value of 0.04) the value of the NLR of 13.05. Sepsis patients in geriatric medicine value of NLR > 13.05 died as many as 18 (66.67%) geriatric patients while patients with a value of NLR 9 13.05 $<$ (36%) of patients with p value of 0.027 (RR 1.852 IK 95% 1,133-11,154). An increased neutrophil lymphocyte ratio is associated with increased deaths from sepsis in geriatric patients.

Keywords: Geriatric medicine , neutrophil lymphocyte ratio, sepsis

Korespondensi : dr. Iswardi Darwis, M.Sc., Sp.PD. , alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 081287635855

Pendahuluan

Sepsis merupakan suatu sindrom klinis infeksi yang berat dan ditandai dengan tanda kardinal inflamasi seperti vasodilatasi, akumulasi leukosit, dan peningkatan permeabilitas mikrovaskular yang terjadi pada jaringan yang jauh dari sumber infeksi¹. Sepsis merupakan satu dari sepuluh penyebab kematian di Amerika Serikat (AS). Kasus sepsis berat di Amerika Serikat diperkirakan sebesar 751.000 kasus setiap tahun dengan angka mortalitas sebesar 28,6%² (Angus *et al.*, 2001). Berdasarkan data penelusuran dari rekam medis pasien pada tahun 2016, insidensi sepsis di bangsal rawat inap penyakit dalam sebanyak 704 (17,06%) dari total pasien yang dirawat dan meninggal sebanyak 431 (61,22%) dari pasien yang terdiagnosis sepsis. Pada tahun 2017 terjadi penurunan insidensi sepsis sebesar 454 (9,71%) dari total pasien yang dirawat dan meninggal 278 (61,23%) dari pasien yang terdiagnosis sepsis³.

Geriatri merupakan kelompok usia yang rentan terjadi sepsis. Kondisi seperti ini disebabkan karena komorbiditas penyakit yang menyertai, penurunan imunitas, keterbatasan secara fungsional dan semua hal yang terkait karena usia menyebabkan geriatri rentan terjadi sepsis dan juga meningkatkan mortalitas⁴. Lemay *et al.*⁵ dalam penelitiannya mendapatkan peningkatan angka mortalitas sepsis pada pasien usia diatas 65 tahun sebanyak 2 kali dan usia diatas 75 tahun sebanyak 3 kali.

Diagnosis sepsis sulit dikarenakan tanda klinisnya sering bertumpang tindih dengan penyebab non infeksi dari inflamasi sistemik. Tanda ini meliputi takikardi, leukositosis, takipnea, dan demam, yang secara kolektif disebut *Systemic Inflammatory Respons Syndromes* (SIRS). SIRS sering terjadi pada pasien sakit kritis, namun juga ditemukan pada berbagai kondisi seperti trauma, operasi, dan cedera hipoksik. Pada geriatri diagnosis sepsis terkadang sulit sekali ditegakkan karena tanda-tanda inflamasi jarang muncul seperti demam, takikardi, takipnoe dan secara laboratorium juga jarang terjadi peningkatan leukosit sehingga diperlukan pemeriksaan lebih canggih selain memperhatikan secara klinis saja⁶.

Kultur darah merupakan baku emas diagnosis sepsis. Akan tetapi, hasil tes seringkali belum bisa didapatkan sampai dengan 12-48 jam. Hal ini menunjukkan dibutuhkannya perkembangan dan evaluasi dari uji molekuler dan biokimia yang cepat untuk penanda sepsis. Selain itu kultur darah juga dapat memberikan hasil positif palsu karena organisme yang merupakan kontaminan kulit. Pasien yang datang dengan demam dan kultur darah positif akibat organisme kontaminan akan menjalani pemeriksaan diagnostik, hospitalisasi, dan mendapatkan terapi antibiotik yang tidak perlu⁷.

Neutrofilia dan limfositopenia merupakan penanda infeksi bakteri. Zahorec *et al.*⁸, telah meneliti rasio jumlah neutrofil-limfosit (NLR) sebagai parameter terukur yang mudah untuk menunjukkan derajat peradangan dan sepsis pada 90 pasien onkologi. Populasi sel darah putih (limfosit dan neutrofil) memainkan peran penting pada respons inflamasi sistemik terhadap infeksi berat, trauma, dan syok. Respon imun terhadap endotoksemia ditandai dengan peningkatan neutrofil yang bersirkulasi dalam darah dan jumlah limfosit yang rendah. Terdapat hubungan antara beratnya kondisi klinis dengan jumlah neutrofil yang meningkat dan limfosit yang rendah.

Rhee *et al.*⁹, melakukan penelitian retrospektif mengenai hubungan pemberatan pneumonia komunitas didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan NLR dengan pemberatan pneumonia. Riché *et al.*¹⁰, melakukan penelitian pengaruh rasio NLR terhadap kematian dini pada pasien syok septik didapatkan hasil bahwa peningkatan NLR pada saat perawatan di rumah sakit berhubungan dengan peningkatan angka kematian pasien di perawatan intensif. Arif dkk¹¹ melakukan penelitian mengenai nilai NLR terhadap pemberatan derajat sepsis dengan hasil nilai *cut off* NLR 9,05 berhubungan dengan peningkatan derajat sepsis pada pasien yang dirawat di perawatan intensif. Pemberatan derajat sepsis berhubungan dengan kematian pasien saat perawatan.

Sepsis pada geriatri memiliki gejala yang tidak khas karena tidak muncul

demam pada gejala awal, namun muncul keluhan anoreksia serta pada pemeriksaan darah tepi tidak menunjukkan leukositosis yang signifikan. Akan tetapi pada hitung jenis leukosit didapatkan peningkatan kadar neutrofil yang dijadikan dasar dalam menentukan diagnosis sepsis. *Neutrophil lymphocyte ratio* dapat dijadikan sebagai modalitas diagnostik dan prognostik pasien sepsis pada geriatri. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan nilai NLR dengan *outcome* kematian sepsis pada pasien geriatri.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cohort retrospective* untuk mengetahui prediksi kematian pasien geriatri dengan diagnosis sepsis menggunakan nilai NLR. Data diperoleh dari catatan medik pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2016. Pengukuran NLR dilakukan satu kali yaitu saat pertama kali pasien terdiagnosis sepsis kemudian diikuti saat dirawat di bangsal dan dinilai pasien setelah dirawat dengan luaran penyakit yakni meninggal atau hidup. Penelitian dilakukan di instalasi catatan medik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Subyek penelitian adalah pasien dengan klinis sepsis yang pertama kali diketahui saat pertama periksa ke IGD yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian yaitu semua pasien baik laki-laki maupun perempuan berusia 18 tahun atau lebih yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan

diagnosis sepsis. Kriteria eksklusi penelitian yaitu pasien hamil, pasien yang menderita keganasan, infeksi/inflamasi kronis, AIDS, syok kardiogenik, pankreatitis akut, luka bakar, dan cedera akibat kecelakaan, pasien yang dilakukan operasi besar, serta pasien yang mendapat terapi, glukokortikoid, sitostatika, atau terapi immunosupresan lain sebelum masuk rumah sakit.

Untuk menganalisis sensitivitas dan spesifisitas dari nilai NLR pasien sepsis pada geriatri digunakan analisa statistik kurva *receiver-operating characteristics* (ROC) dengan hasil bermakna apabila nilai kurva ROC lebih dari 50%. Analisis selanjutnya akan dilakukan penentuan titik potong dengan mempertimbangkan nilai sensitivitas dan spesifitas NLR. Titik potong yang dihasilkan akan dilakukan uji tabulasi silang dengan *outcome* penyakit sepsis yakni meninggal atau hidup. Data diolah dengan SPSS versi 22.0. Hasil uji dikatakan bermakna bila nilai $p < 0,05$.

Hasil

Subyek penelitian ini berjumlah 52 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik dasar subyek penelitian terdapat pada tabel 1. Berdasarkan tabel 1 mengenai karakteristik subyek penelitian. Nilai median usia subyek 66 (60-87) tahun dengan subyek laki-laki terbanyak 51,92%. Diagnosis sepsis berat 48,08% diikuti sepsis 29,62% dan syok septik 25%. Subyek meninggal sebanyak 27 subyek (51,92%). Kadar hemoglobin 11,3 g/dl; leukosit $15,26 \cdot 10^3/\text{ml}$; trombosit $150 \cdot 10^3/\text{ml}$ dan nilai NLR 13,98 (0,27-57,19).

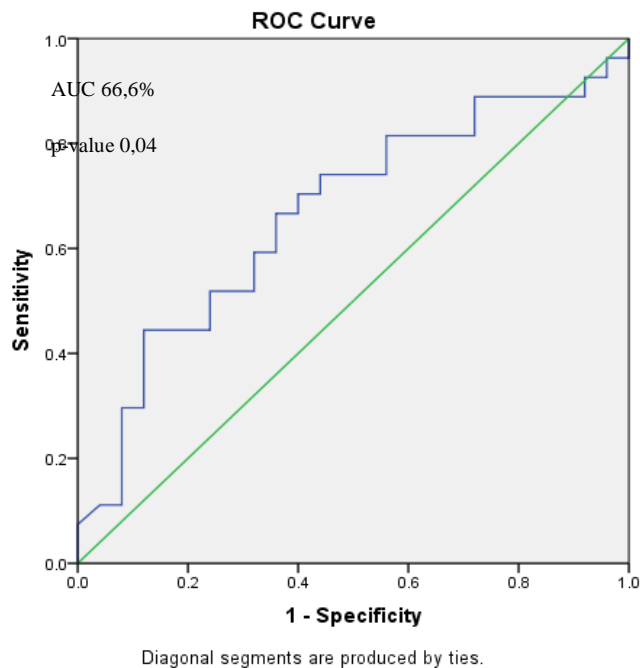
Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

Karakteristik dasar	Median (min-maks)	N	(%)
Usia (tahun)	66 (60-87)		
Jenis kelamin			
Laki-laki		27	(51,92)
Perempuan		25	(48,08)
Derajat perberatan			
Sepsis		14	(26,92)
Sepsis berat		25	(48,08)
Syok septik		13	(25)
<i>Outcome</i>			
Meninggal		27	(51,92)

Hidup	25 (48,08)
Laboratorium	
Hemoglobin (g/dl)	11,3 (6,3-17,2)
Leukosit ($10^3/ml$)	15,26 (0,72-32,89)
Trombosit ($10^3/ml$)	150 (13-635)
<i>Neutopil lymphocyte ratio</i>	13,98 (0,27-57,19)

Untuk mengetahui nilai NLR yang dijadikan prediktor kematian sepsis pada pasien geriatri ditentukan titik potong (*cut of point*) melalui *Receiver of Curve*

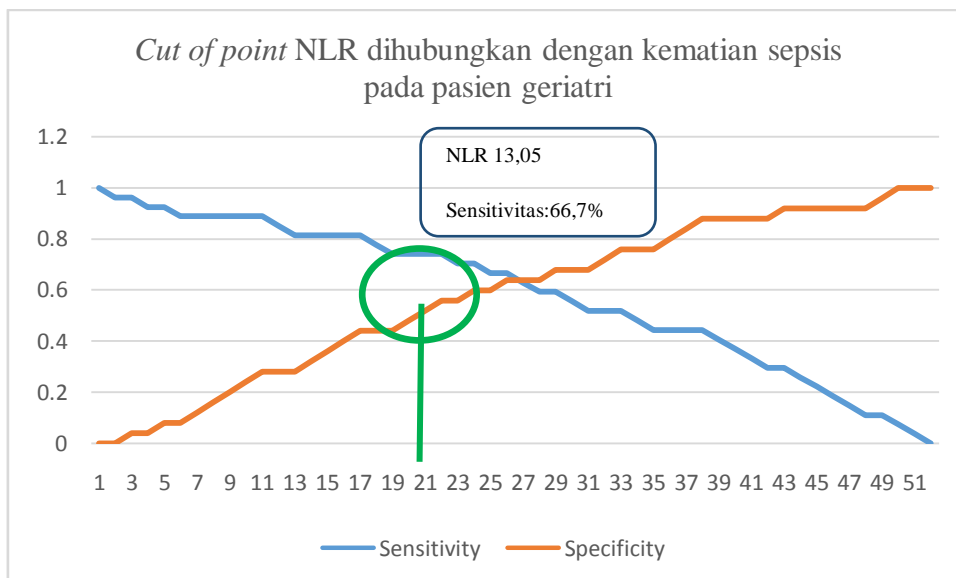
(ROC). Gambar 1 menunjukkan ROC NLR yang dijadikan prediktor kematian sepsis pada pasien geriatri.



Gambar 1. Receiver of Curve nilai NLR sebagai prediktor kematian sepsis pada pasien geriatri

Pada gambar 1, kurva ROC, menunjukkan bahwa NLR memiliki nilai prediktor yang baik terhadap kematian sepsis pada pasien geriatri karena kurva jauh dari garis 50%. Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC sebesar 66,6% nilai p 0,04. Secara statistik nilai AUC sebesar 66,6% tergolong sedang. Dari kurva diatas dapat disimpulkan bahwa NLR berhubungan dengan kematian sepsis pada

pasien geriatri secara tepat dengan tingkat kepercayaan sebesar 66,6% secara bermakna. Untuk menentukan nilai NLR yang tepat digunakan agar mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas serta nilai duga yang baik maka dilanjutkan penentuan titik potong kurva sensitivitas dan spesifisitas. Dari gambar didapatkan titik potong sensitivitas dan spesifisitas pada nomor 26 dengan nilai NLR sebesar 13,05.



Gambar 2. *Cut of Point* NLR dihubungkan dengan kematian sepsis pada pasien geriatri

Berdasarkan gambar diatas didapatkan nilai titik potong NLR adalah 13,05. Untuk mengetahui hubungan nilai NLR dengan

kematian sepsis pada pasien geriatri dilakukan uji *chi-square*. Berikut tabel 2 menunjukkan hasil uji *chi-square*.

Tabel 2. Tabulasi silang NLR dengan *outcome* sepsis pada pasien geriatri

Neutrophil lymphocyte ratio	Outcome				p-value	RR 95% (min-maks)
	Meninggal		Hidup			
	N	%	N	%		
≥13,05	18	66,67	9	33,33	0,027	1,852 (1,133-11,154)
<13,05	9	36	16	64		
Total	27	51,92	25	48,08		

Berdasarkan tabel 2 pasien sepsis pada geriatri saat masuk RS dengan nilai NLR ≥13,05 meninggal sebanyak 18 (66,67%) pasien sedangkan pasien geriatri dengan nilai NLR <13,05 meninggal 9 (36%) pasien. Uji *chi-square* mendapatkan nilai p 0,027 (RR 1,852 IK 95% 1,133-11,154). Dapat disimpulkan bahwa pasien sepsis pada geriatri dengan nilai NLR ≥13,05 saat masuk rumah sakit berhubungan dengan *outcome* meninggal akibat sepsis sebesar 1,8 kali

dibandingkan pasien sepsis pada geriatri dengan nilai NLR <13,05.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai NLR berhubungan dengan *outcome* sepsis pada pasien geriatri. Pada penelitiann yang dilakukan Rhee *et al.*⁹, mengenai hubungan pemberatan pneumonia komunitas didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan NLR dengan pemberatan pneumonia. Sejalan dengan penelitian ini,

Riché *et al*¹⁰, melakukan penelitian pengaruh rasio NLR terhadap kematian dini pada pasien syok septik didapatkan hasil bahwa peningkatan NLR pada saat perawatan di rumah sakit berhubungan dengan peningkatan angka kematian pasien di perawatan intensif.

Cutt off nilai NLR pada penelitian ini sebesar 13,05 yang mengindikasikan batas apabila diatas 13,05 maka kemungkinan meninggal dunia pada saat perawatan pasien geriatri dengan diagnosis sepsis sebesar 1,8 kali. Berbeda hasil dengan penelitian Arif dkk¹¹ melakukan penelitian mengenai nilai NLR terhadap pemberatan derajat sepsis dengan hasil nilai *cut off* NLR 9,05 berhubungan dengan peningkatan derajat sepsis pada pasien yang dirawat di perawatan intensif. Pemberatan derajat sepsis berhubungan dengan kematian pasien saat perawatan. Hasil ini lebih rendah dibandingkan penelitian yang peneliti lakukan.

Respon imun leukosit terhadap stres fisiologis seperti kerusakan jaringan, trauma berat, operasi besar dan sepsis ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit. Peradangan stres ditandai dengan rasio persentase neutrofil dan persentase limfosit dalam darah dan dikenal sebagai Neutrophil Lymphocyte Stress Factor (NLSF). Pada kondisi fisiologis, persentase neutrofil / limfosit kurang dari 5. Pada kondisi patologis karena infeksi berat atau peradangan sistemik, NLR akan meningkat, oleh karena itu beberapa pusat menggunakan NLR untuk evaluasi klinis pasien dengan peradangan sistemik. Neutrofilia adalah fenomena yang terjadi pada peradangan sistemik yang disebabkan oleh neutrofil demarginasi, apoptosis neutrofil yang tertunda dan stimulasi sel induk oleh faktor pertumbuhan (G-CSF). Keterlambatan proses apoptosis neutrofil akan menghasilkan perpanjangan fungsi neutrofil dalam proses inflamasi dan memperpanjang elaborasi metabolik toksik. Sebaliknya, peningkatan apoptosis limfosit mengakibatkan penurunan efektor inflamasi dan menyebabkan immunosupresi^{12,13}

Simpulan

Neutrophil lymphocyte ratio berhubungan dengan peningkatan kematian akibat sepsis pada pasien geriatri.

Daftar Pustaka

1. Neviere, R., Parsons, PE., Wilson, KC. Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome: Definitions, Epidemiology, and Prognosis. UpToDate version 19. 2011.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29:1303–10.
3. Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Profil penyakit di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. 2017.
4. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. 2007. Accuracy of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:210–17
5. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of Long-Term Mortality after Severe Sepsis in the Elderly. *Am J Med Sci.* 2014; 347(4):282–8.
6. Riedel S, Melendez JH, Janet AT, Zenilman JM. Procalcitonin as a Marker for the Detection of Bacteremia and Sepsis in the Emergency Department. *American Journal of Clinical Pathology.* 2011; 135:182-9.
7. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011; 9:107.
8. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte count rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001; 102:5-14.
9. Rhee DY, Park SH, Choi HJ, Kwon MK, Cho DH. The Value of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio for Disease Severity in Nursing Home Acquired Pneumonia Patients. *J Korean Geriatr Soc.* 2013; 17(4):213-8.

10. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care* . 2015; 19:439
11. 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(1):17-21
12. Chen XH, Yin YJ, Zhang JX. Sepsis and immune response. *World J. Emerg. Med.* 2011; 2:88-92.
13. Da Silva FP, Nizet V. Cell death during sepsis: Integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis*,2009.