

**UJI DIAGNOSTIK *PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO* (PLR) PADA PASIEN SEPSIS DEWASA DI RUMAH SAKIT SAIFUL ANWAR MALANG**

Karina Nilasari<sup>1</sup>, Agustin Iskandar<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>PPDS Clinical Pathology UB Medical Faculty Malang

<sup>2</sup>Department of Clinical Pathology UB Medical Faculty Malang

Email : karinanilasari@gmail.com

**ABSTRAK**

Latar Belakang: Sepsis merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia, terbukti dengan tingginya angka kejadian, mortalitas, biaya kesehatan yang dibutuhkan untuk menangani pasien sepsis, serta peningkatan kejadian kejadian tersebut setiap tahun. Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) merupakan penanda prognostik baru yang mengintegrasikan prediksi risiko dari dua parameter yaitu trombosit dan limfosit menjadi satu, yang biasa digunakan sebagai penanda jalur agregasi dan inflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai diagnostik PLR pada sepsis. Metode: Trombosit limfosit rasio (PLR) dihitung pada 100 pasien dewasa yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 70 pasien sepsis dan 30 pasien dewasa normal. Diagnosis sepsis didasarkan pada sistem penilaian Penilaian Kegagalan Organ terkait Sepsis (SOFA). Hasil: Kurva KOP menunjukkan AUC 0,900 (Interval Keyakinan 95%: 83,9% - 96,2%, p = 0,000) dan nilai cut-off terbaik dari PLR untuk memprediksi sepsis lebih besar atau sama dengan 141,9 dengan sensitivitas: 85,7% dan spesifisitas 86,7%, dan nilai PPV 93,8% dan NPV 72,2%. Kesimpulan: PLR memiliki nilai diagnostik yang baik dalam menentukan sepsis pada pasien dewasa

Kata kunci: PLR, sepsis

**ABSTRACT**

Background: Sepsis, is a major health problem throughout the world, as evidenced by the high incidence, mortality, health costs needed to manage a patient with sepsis, as well as an increase in the incidence of these events annually. Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) is a new prognostic marker that integrates risk predictions from two parameters, namely platelets and lymphocytes into one, which is commonly used as a marker for aggregation and inflammatory pathways. The purpose of this study was to determine the diagnostic value of PLR on sepsis. Method: Platelet lymphocyte ratio (PLR) was calculated in 100 adult patients who met the inclusion criteria, consisting of 70 sepsis patients and 30 normal adult patients. The diagnosis of sepsis is based on the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) scoring system. Results: The ROC curve showed AUC 0.900 (95% Confidence Interval: 83.9% - 96.2%, p = 0,000) and the best cut-off value from PLR to predict sepsis was greater or equal to 141.9 with sensitivity: 85 , 7% and specificity of 86.7%, and PPV values of 93.8% and NPV of 72.2%. Conclusion: PLR has a good diagnostic value in determining sepsis in adult patients

Keywords: PLR, sepsis

## **PENDAHULUAN**

Sepsis, sepsis berat dan renjatan septik menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Hal ini terlihat dari tingginya angka kejadian, kematian, biaya kesehatan yang diperlukan untuk menatalaksana seorang pasien dengan sepsis berat dan renjatan septik, serta peningkatan menetap kejadian tersebut dari tahun ke tahun. Penelitian kohort prospektif di Amerika Serikat menunjukkan 415.280 kasus sepsis berat dan renjatan septik didiagnosis pada tahun 2003 dan meningkat menjadi 711.736 kasus pada tahun 2007, dengan angka kematian sebesar 29,1% pada tahun 2007. Biaya rawat inap telah disesuaikan dengan inflasi untuk pasien sepsis berat dan renjatan septik meningkat menjadi \$24,3 juta pada tahun 2007. Penelitian kohort lain yang dilakukan pada tahun 2002 di 198 ruang perawatan intensif (intensive care unit, ICU) pada 24 negara di benua Eropa menunjukkan sepsis berat dan renjatan septik merupakan 29,5% diagnosis perawatan intensif. Mortalitas pasien sepsis berat dalam perawatan intensif mencapai 32,2% dan meningkat menjadi 54,1% pada renjatan septik. Di benua Asia, penelitian pada tahun 2009 di 150 ruang perawatan intensif pada 16 negara (termasuk Indonesia) menunjukkan sepsis berat dan renjatan septik merupakan 10,9% diagnosis perawatan intensif dengan angka kematian mencapai 44,5%.<sup>1</sup>

Sepsis terjadi karena berbagai macam infeksi seperti kulit, paru, abdomen dan saluran kemih. Pasien kondisi sepsis biasanya dirawat di ruang perawatan intensif (ICU) rumah sakit. Pasien sepsis sangat rentan karena imunitas rendah, malnutrisi, paparan tindakan medis yang kesemuanya meningkatkan angka kematian dan biaya perawatan.<sup>2</sup>

Selain PCT biomarker yang telah diteliti sebagai suatu prediktor terhadap infeksi bakteri adalah hitung jenis

neutrofil dan hitung jenis limfosit. Data eksperimental menunjukkan bahwa limfositopenia pada sepsis dihubungkan dengan tingkat luaran pada pasien sepsis. Leukosit berperan penting dalam respons inflamasi sistemik (infeksi berat, trauma, syok). Respons imun terhadap endotoksin telah ditemukan dengan adanya peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Differensial hitung jenis leukosit dapat dengan mudah dihitung dan parameter yang dapat dipercaya sebagai indeks keparahan sepsis.<sup>3</sup>

Neutrofilia umumnya diikuti suatu keadaan limfositopenia dan dihubungkan sebagai prediktor bakteremia yang baik seperti studi kasus emergensi yang dilakukan oleh seorang peneliti tahun 2004. Dalam keadaan sepsis dan syok sepsis terjadi suatu proses marginasi atau redistribusi sel limfosit kedalam sistem limfatik dan proses apoptosis limfosit yang sangat cepat. Apoptosis limfosit merupakan karakteristik dominan adanya sepsis dan keadaan ini terus menerus terjadi pada keadaan endotoksinemia. Pada pasien dengan syok sepsis, apoptosis limfosit sangat cepat terjadi, dan berujung pada keadaan limfositopenia berat.<sup>3</sup>

Pada pasien-pasien ICU, disfungsi endotel yang dihasilkan oleh peradangan dapat menyebabkan terjadinya aktivasi trombosit dan peningkatan konsumsi trombosit dalam sirkulasi mikro. Oleh karena itu, dapat terjadi trombosis difus dan kegagalan multiorgan. MPV telah digunakan sebagai penanda kematian di ICU dalam beberapa penelitian. Meningkatkan MPV ditemukan sebagai prediktor yang lebih tinggi untuk tingkat kematian.<sup>5</sup>

*Platelet Limfosit Ratio* (PLR) adalah penanda prognostik baru yang mengintegrasikan prediksi risiko dari dua parameter, yaitu platelet dan limfosit menjadi satu. Ini memberikan ide tentang jalur agregasi dan inflamasi, dan mungkin

lebih bermanfaat dibandingkan jumlah trombosit atau limfosit sendiri.<sup>6</sup>

Sebuah penelitian yang dilakukan tahun 2016, menyatakan bahwa PLR umum digunakan sebagai penanda untuk jalur agregasi dan inflamasi pada pasien dengan penyakit arteri koroner. PLR juga digunakan sebagai penanda untuk kondisi peradangan lainnya seperti keganasan dan penyakit hati dan ginjal yang berhubungan dengan angka kematian yang tinggi.<sup>5</sup> Oleh karena itu timbul pemikiran bahwa PLR juga akan meningkat pada kondisi sepsis, dimana sudah terjadi kerusakan multi organ.

#### **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini adalah merupakan desain uji diagnostik. Penelitian ini dilakukan di RS Saiful Anwar Malang sejak Februari 2018 sampai Februari 2019.

#### **Subyek**

Subyek penelitian adalah 100 pasien yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang, dan telah diberi penjelasan mengenai penelitian dan bersedia ikut serta dalam penelitian (*informed consent*), yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah : Pasien dewasa yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang, berusia lebih dari 20 tahun, memenuhi kriteria SEPSIS (berdasarkan kriteria *Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) scoring system*)<sup>4</sup>, telah dilakukan pemeriksaan darah lengkap di laboratorium sentral RS Saiful Anwar Malang. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah : pasien mengalami gangguan hematologi, pasien anak-anak dan yang menolak untuk mengikuti penelitian.

Teknik pengumpulan data meliputi semua pasien terdiagnosis sepsis di IGD dan ruangan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian menyetujui serta menandatangani *informed consent*, diidentifikasi (nama,

usia, jenis kelamin ). Diagnosis sepsis ditentukan oleh dokter penanggung jawab masing-masing pasien.

#### **Pengambilan Darah**

Pengambilan sampel darah dilakukan dari vena mediana cubiti atau dari central venous cateter, dan terlebih dahulu dilakukan tindakan anti septik dengan alkohol 70% dan dibiarkan kering. Pengambilan darah sebanyak 4mL, dengan tabung berantikoagulan EDTA. Pasien diambil dalam posisi berbaring. Pemeriksaan laboratorium darah lengkap dilakukan di lab sentral RS Saiful Anwar Malang.

#### **Platelet Limfosit Ratio (PLR)**

Data untuk Platelet dan limfosit dapat dilihat dari hasil laboratorium sentral RS Saiful Anwar Malang. *Platelet Limfosit Ratio* merupakan perbandingan trombosit dan limfosit absolut berdasarkan hasil pemeriksaan alat Hematology Analyzer.

#### **Analisis Statistik**

Pengolahan data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan Software Statistical Producta and Service Solution 15 PS (SPSS 15 PS) for Windows dengan tingkat signifikansi 0,05 ( $p < 0,05$ ) dan taraf kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Analisa uji statistik yang akan dilakukan ialah AUC, sensitifitas dan spesifisitas PLR sebagai biomarker terjadinya SEPSIS.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 100 pasien yang termasuk dalam penelitian ini, terdapat 70 pasien sepsis dan 30 pasien non-sepsis.

Tabel 1. Diskripsi Data

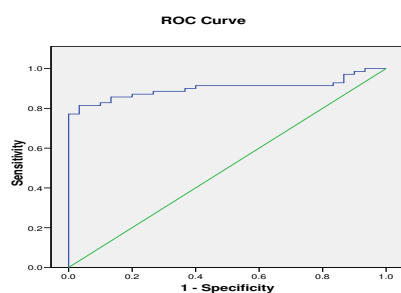
	PLR Tertinggi	PLR Terendah	Rerata
Ya (70)	1519,2	78,6	406,9
Tidak (30)	166,9	72,4	115,0

Tabel 2. Tabel 2x2 Untuk menentukan PPV dan NPV

	Sepsis	Tidak Sepsis
$\geq$ Cut off	60	4
$<$ Cut off	10	26

Positive Predictive Value:  $60/60+4 = 93,8\%$

Negative Predictive Value:  $26/10+26 = 72,2\%$



**Gambar 1. Kurva ROC nilai PLR pada pasien SEPSIS dengan referensi SOFA score**

ROC menunjukkan AUC sebesar 0,900 dengan 95% Confidence Interval sebesar : 83,9% - 96,2% dan  $p=0,000$ . Nilai cut off terbaik dari PLR untuk meramalkan sepsis adalah lebih besar atau

sama dengan 141,9 dengan sensitifitas: 85,7% dan spesifisitas 86,7%.

Sepsis adalah suatu kondisi yang mengancam jiwa yang disebabkan karena disfungsi organ, disebabkan oleh disregulasi dari respons *host* terhadap adanya infeksi, dan memiliki mekanisme patobiologi yang lebih kompleks dibanding dengan infeksi. Mencari faktor penyebab merupakan hal yang sangat penting dalam penanganan kasus pasien dengan sepsis. Hal tersebut menjadi penting mengingat prevalensi (peningkatan sebesar 9% per tahun sejak tahun 2000) dan mortalitas yang tinggi dari sepsis. Infeksi bakteri merupakan penyebab utama terjadinya sepsis. Kultur mikrobiologi merupakan metode definitif dalam konfirmasi adanya infeksi bakteri. Akan tetapi kultur mikroorganisme memerlukan waktu cukup lama dan dipengaruhi oleh beberapa faktor (riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, kesalahan dalam teknis pengambilan sampel kultur). Oleh sebab itu, diperlukan suatu alat identifikasi dini berupa biomarker dibandingkan menunggu hasil konfirmasi kultur mikroorganisme dalam pemberian antibiotik. Biomarker yang ideal untuk mendiagnosa infeksi bakteri harusnya cepat, mudah dilakukan pengukuran, dan harga yang terjangkau serta tentunya dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Sampai saat ini belum ada biomarker yang dapat memenuhi seluruh persyaratan menjadi biomarker yang ideal.<sup>7</sup>

Harapan hidup rata-rata meningkat dengan kemajuan dalam ilmu kedokteran. Jumlah pasien dalam kelompok usia yang lebih tua, dan usia yang terkait komorbiditas dan kebutuhan perawatan intensif, meningkat. Setiap tahun, lebih dari 5 juta pasien di Amerika Serikat dirawat di unit perawatan intensif (ICU); Namun, keberhasilan bertahan hidup bisa dicapai hanya dalam 10-29% dari pasien ini. Berbagai penyebab, termasuk sepsis, dapat menyebabkan

terjadinya kondisi inflamasi sistemik pada pasien-pasien di ICU. Di antara banyak dampak negatifnya, peradangan menyebabkan terjadinya penyelewengan fungsi endotel. Sebagai akibat dari disfungsi endotel dan aktivasi dan konsumsi trombosit, maka dapat terjadi disfungsi organ. Oleh karena hal itulah, pada penelitian ini sampel penelitian diambil dari pasien-pasien yang berusia dewasa.<sup>5</sup>

Pada penelitian terdahulu, telah terbukti bahwa terjadi hubungan antara trombosis, agregasi, peradangan, dan parameter perhitungan darah lengkap (CBC). MPV, NLR, dan PLR yang dihitung menggunakan nilai-nilai laboratorium CBC adalah merupakan penanda sederhana dan murah untuk proses ini.<sup>5</sup> Trombosit berperan dalam menyeimbangkan kesehatan dan penyakit. Trombosit adalah sumber metabolit aktif dan protein. Trombosit memainkan peran aktif dalam sepsis, peradangan, regenerasi jaringan dan pengendalian infeksi.<sup>8</sup> Pada penelitian ini yang dibahas adalah kegunaan PLR, yang telah digunakan sebelumnya pada pasien dengan penyakit kardiovaskular dan keganasan, sebagai penanda peradangan pada pasien di ICU 5, sebagai biomarker untuk memprediksi terjadinya sepsis pada pasien dewasa.

Kurva ROC menunjukkan AUC sebesar 0,900 hasil ini menunjukkan bahwa PLR dapat memprediksi sepsis sebesar 90,0% dengan 95% Confidence Interval sebesar 83,9% - 96,2% dan  $p=0,000$ . Nilai AUC dari PLR adalah 90,0% dan nilai ini termasuk nilai AUC yang baik. Nilai ini pada gambar di atas ditunjukkan sebagai luasan daerah di bawah kurva ROC (di bawah garis biru). Nilai AUC 90,0% artinya apabila PLR (hasil cut off dengan ROC) digunakan untuk mendiagnosis sepsis pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 90 orang pasien, sehingga pemeriksaan PLR dapat digunakan

sebagai salah satu penanda sepsis pada pasien dewasa.

Nilai  $p < 0,05$  ( $p = 0,000$ ) yang diperoleh dapat diartikan bahwa nilai AUC PLR untuk menentukan sepsis berbeda bermakna dengan nilai AUC 50%. Sedangkan berdasarkan interval kepercayaannya, dapat diketahui bahwa nilai AUC PLR pada populasi berkisar antara 83,9% sampai dengan 96,2%. Secara statistik dan klinis, nilai AUC PLR tergolong baik.

Penelitian ini juga menentukan nilai titik potong PLR sebesar 141,9. Dengan nilai cut off 141,9 didapatkan nilai sensitifitas sebesar 85,7% dan spesifisitas sebesar 86,7%. Berdasarkan tabel 2x2, didapatkan nilai PPV sebesar 93,8% dan NPV 72,2%. Nilai duga positif 93,8% berarti probabilitas seseorang menderita sepsis apabila hasil uji diagnostiknya positif adalah 93,8%. Nilai duga negatif 72,2% artinya probabilitas seseorang tidak mengalami sepsis apabila hasil uji diagnostiknya negatif adalah 72,2%.

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

Nilai diagnostik PLR pada sepsis pasien dewasa dalam penelien ini dapat memprediksi terjadinya sepsis sebesar 90,0% dengan 95% Confidence Interval sebesar 83,9% - 96,2%. Dengan sensitifitas sebesar 85,7% dan spesifisitas sebesar 86,7% menunjukkan nilai cut off sebesar 141,9 serta nilai PPV sebesar 93,8% dan NPV 72,2%. Sehingga dapat dikatakan bahwa PLR memiliki nilai diagnostik yang baik dalam menentukan sepsis pada pasien dewasa.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. INDONESIA, Menteri Kesehatan Republik. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/342/2017 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis. *Avalaible at: <http://hukor.kemkes.go.id>, 2017.*

2. Hall, M.J., Sonja N.W., Carol J. D.F., Aleksandr G. 2011. Inpatient care for septicemia or sepsis: A challenge for patients in hospital. NCHS Data brief.
3. JILMA, Bernd, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999, 159.3: 857-863.
4. SINGER, Mervyn, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 2016, 315.8: 801-810.
5. KUTLUCAN, L., et al. The predictive effect of initial complete blood count of intensive care unit patients on mortality, length of hospitalization, and nosocomial infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20.8: 1467-1473.
6. UÇAR, Fatih Mehmet, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity in asymptomatic low ejection fraction patients. *Korean circulation journal*, 2016, 46.6: 821-826.
7. HALOHO, Agustina Br, et al. Uji Diagnostik Rasio Neutrofil-Limfosit dibanding dengan Procalcitonin sebagai Biomarker Infeksi Bakteri Pasien Sepsis. *Majalah Anestesia dan Critical Care*, 2017, 35.2.
8. GUNDUZ, Seyda, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2015, 11.4: 288-292.