

# Hubungan Prokalsitonin dan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Mortalitas Pneumonia di Ruang Rawat Intensif Anak Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan

Nadya Riqqoh Adilla,<sup>1</sup> Aridamuriany Dwiputri Lubis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan dan Profesi Dokter Universitas Sumatera Utara

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

**Latar belakang.** Pneumonia merupakan penyebab kematian 808.694 anak dibawah 5 tahun pada tahun 2017 di dunia. Rerata jumlah kematian harian balita akibat pneumonia pada tahun 2007 adalah 83 anak. Peningkatan kadar prokalsitonin (PCT) secara signifikan berhubungan dengan peningkatan mortalitas, begitu pula dengan rasio neutrofil limfosit (NLR) yang merupakan parameter sederhana untuk menilai status inflamasi subjek dan dapat memperkirakan mortalitas 30 hari pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP) khususnya pada pasien pediatri. **Tujuan.** Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan PCT dan NLR dengan angka mortalitas pneumonia anak di PICU RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2018-2019.

**Metode.** Penelitian analitik desain *cross sectional* dengan pengambilan sampel data rekam medis PICU pasien pneumonia anak di RSUP H Adam Malik Medan tahun 2018-2019 yang disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data menggunakan uji *Mann-Whitney* menggunakan program pengolahan data SPSS.

**Hasil.** Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan hasil yang tidak signifikan antara PCT dengan angka mortalitas pasien pneumonia anak dengan nilai  $p=0,996$ . Sebaliknya, ditemukan hasil yang signifikan, tetapi relatif lemah pada analisis NLR dengan angka mortalitas pasien pneumonia anak dengan nilai  $p=0,049$ .

**Kesimpulan.** Terdapat hubungan antara NLR dengan angka mortalitas pasien pneumonia anak di PICU. Namun didapati hasil sebaliknya pada hubungan PCT dengan variable yang sama. **Sari Pediatri** 2022;23(6):390-4

**Kata kunci:** mortalitas pneumonia, pneumonia anak, prokalsitonin, rasio neutrofil limfosit

## Relationship of Procalcitonin and Neutrophil Lymphocyte Ratio with Mortality Rate in Pneumonia at Pediatric Intensive Care Unit Haji Adam Malik Hospital Medan

Nadya Riqqoh Adilla,<sup>1</sup> Aridamuriany Dwiputri Lubis<sup>2</sup>

**Background.** Pneumonia is the cause of death for 808,694 children under 5 years old in 2017 in the world. The average daily number of under-five deaths due to pneumonia in 2007 was 83. Increased procalcitonin (PCT) levels were significantly associated with an increased risk of death in pneumonia patients, as well as the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is a simple parameter to assessing the inflammatory status of a subject and can estimate 30-day mortality of Community Acquired Pneumonia (CAP) patients especially in pediatric population.

**Objective.** This study aims to determine the relationship between PCT and NLR with the mortality rate of child pneumonia in PICU RSUP Haji Adam Malik Medan in 2018-2019.

**Methods.** This study is an analytical study using a cross-sectional design by taking samples from the PICU medical record data of pediatric pneumonia patients at RSUP H Adam Malik Medan in 2018-2019 adjusted to the inclusion and exclusion criteria. The data were analyzed using the Mann-Whitney test using the SPSS data processing program.

**Result.** The results of the Mann-Whitney test had insignificant results between PCT and the mortality rate of pediatric pneumonia patients with  $p=0.996$ . On the other hand, there was a significant but weak result on the NLR with the mortality rate for pediatric pneumonia patients with  $p = 0.049$ .

**Conclusion.** There is a relationship between NLR and mortality rates for patients in PICU. However, inverse result was observable in PCT values analysis regarding its correlation to the same variable. **Sari Pediatri** 2022;23(6):390-4

**Keywords:** pneumonia mortality rate, child pneumonia, procalcitonin, neutrophil lymphocyte ratio

---

**Alamat korespondensi:** Nadya Riqqoh Adilla .Program Studi Pendidikan dan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Jl. Pelajar Gg. Pena 5 No. 17 Marindal I, Deli Serdang, Sumatera Utara. T. Email: [nadyaadilla4@gmail.com](mailto:nadyaadilla4@gmail.com)

**P**neumonia merupakan masalah kesehatan utama yang dapat menyebabkan kematian lebih dari 5 juta per tahun pada anak balita di negara berkembang. Pneumonia telah menyumbang sebesar 15% dari semua kematian anak di bawah 5 tahun atau sebesar 808.694 anak pada tahun 2017.<sup>1</sup> Di Indonesia, jumlah kematian balita akibat pneumonia tahun 2007 adalah 30.470, atau rata-rata 83 orang balita meninggal setiap hari akibat pneumonia. Prevalensi pneumonia pada bayi di Indonesia adalah 0,76%, sedangkan prevalensi pada anak balita (1-4 tahun) adalah 1,00%. Menurut Survei Demografi Kesehatan Indonesia prevalensi pneumonia balita di Indonesia meningkat dari 7,6% pada tahun 2002 menjadi 11,2% pada tahun 2007.<sup>2</sup>

Pneumonia adalah infeksi akut parenkim paru yang meliputi alveolus dan jaringan interstisial. Umumnya, pneumonia bakterial yang sering menginfeksi adalah *Sterptococcus pneumonia* dan bakteri lain seperti *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenza*, *Mycoplasma pneumonia*. *Respiratory syntyttial virus* (RSV) adalah virus yang sering menginfeksi anak usia dibawah 5 tahun. Virus lain penyebab pneumonia meliputi adenovirus, parainfluenza virus, dan influenza virus.<sup>3</sup>

Prokalsitonin (PCT) telah berkembang menjadi biomarker baru untuk deteksi dini infeksi bakteri (sistemik).<sup>4</sup> Penggunaan PCT sebagai penanda untuk membedakan infeksi bakteri dan infeksi non-bakteri.<sup>5</sup> Prokalsitonin adalah suatu peptida yang menjadi prekursor dari kalsitonin dan terdiri dari 116 molekul asam amino dengan berat molekul 13 kDa<sup>4</sup> dan merupakan substansi mirip sitokin yang dilepaskan oleh berbagai sel parenkim sebagai respon toksin mikroba dan beberapa mediator proinflamasi inang tertentu.<sup>6</sup> Assicot dkk<sup>7</sup> menemukan bahwa PCT serum cenderung meningkat pada infeksi sistemik oleh bakteri, sedangkan untuk infeksi yang bersifat terlokalisasi dan disebabkan oleh virus jarang meningkat. Serum PCT berhubungan dengan tingkat keparahan pneumonia anak meskipun tidak dapat membedakan etiologi pneumonia bakteri dengan virus.<sup>8</sup> Menurut Suwanto,<sup>9</sup> tingkat keparahan pneumonia berhubungan dengan kadar PCT. Peningkatan PCT juga berhubungan dengan peningkatan risiko kematian pasien pneumonia baik *ventilator associated pneumonia* (VAP) maupun *community acquired pneumonia* (CAP).<sup>10</sup> Begitu juga pada penelitian Naidoo dkk<sup>11</sup>, menyatakan

bahwa peningkatan PCT yang terus menerus dapat memprediksi kematian yang lebih tinggi pada pasien kritis dengan CAP.

Rasio neutrofil limfosit (NLR) adalah parameter inflamasi sistemik dan stres untuk pasien kritis dan merupakan parameter sederhana, mudah, dan cepat. Berdasarkan penelitian Cataudella dkk<sup>12</sup> menyatakan bahwa NLR dapat memperkirakan mortalitas 30 hari pasien CAP, peningkatan NLR terjadi pada kelompok rawat inap dibandingkan kelompok rawat jalan pada pasien pneumonia<sup>13</sup>, NLR juga dapat digunakan sebagai penanda inflamasi<sup>14,15</sup> dan sebagai faktor risiko infeksi bakteri di rawat inap anak.<sup>16</sup>

Biomarker peradangan seperti PCT dan NLR telah diusulkan sebagai indikator peradangan sistemik dan infeksi. Selain itu, kadar PCT dan NLR juga dapat meningkat pada kasus pneumonia berat dan memprediksi mortalitas pneumonia. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul, “Hubungan prokalsitonin dan rasio neutrofil limfosit dengan angka mortalitas pasien pneumonia anak di PICU RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2018-2019”.

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik desain *cross sectional*. Pengambilan sampel data rekam medis *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) pasien pneumonia anak dilakukan pada bulan Juli sampai Desember 2020 yang disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah berusia 1 bulan sampai 18 tahun, adanya pemeriksaan laboratorium PCT, adanya pemeriksaan laboratorium hitung jenis leukosit dan darah perifer. Kriteria eksklusi adalah pasien PICU yang bukan pneumonia, pasien yang memiliki riwayat penyakit autoimun. Data dianalisis dengan uji *Mann-Whitney* menggunakan program pengolahan data komputer SPSS.

## Hasil

Total pasien PICU RSUP Haji Adam Malik tahun 2018-2019 berjumlah 352 pasien anak. Terdapat 96 sampel pasien pneumonia anak di PICU RSUP Haji Adam Malik Medan, diperoleh sampel yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 91 sampel penelitian.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian

Karakteristik	n (%)
Usia (tahun)	
<1	39 (42,9)
1-3	21 (23,1)
>3-6	8 (8,8)
>6-18	23 (25,3)
Jenis kelamin	
Laki-laki	54 (59,3)
Perempuan	37 (40,7)
Status gizi	
Buruk	26 (28,6)
Kurang	8 (8,8)
Baik	57 (62,6)
Leukosit (mm <sup>3</sup> )	
<4000 (Leukopenia)	4 (4,4)
4000-11000 (Normal)	21 (23,1)
>11000 (Leukositosis)	66 (72,5)
PCT (ng/mL)	
<0,05	4 (4,4)
0,05 - <0,50	4 (4,4)
0,50 - 2,00	8 (8,8)
2,00 - <10,00	17 (18,7)
≥ 10,00	58 (63,7)
NLR	
≤10	79 (86,8)
>10	12 (13,2)
Hasil foto thoraks	
Gambaran pneumonia	85 (93,4)
Tidak ada gambaran pneumonia	6 (6,6)
Lama rawat (hari)	
<5	37 (40,7)
5-10	26 (28,6)
11-15	7 (7,7)
>15	21 (23,1)
Luaran	
Meninggal	44 (48,4)
Sembuh atau pindah ruangan	47 (51,6)

Adapun karakteristik sampel yang diambil yaitu berdasarkan usia, jenis kelamin, status gizi, leukosit, kadar PCT, NLR, hasil foto toraks, lama perawatan, dan luaran (meninggal atau hidup/pindah ruangan). Data rekam medis yang telah dikumpulkan kemudian di analisis sehingga didapatkan hasil penelitian seperti tertera pada Tabel 1 dan 2.

Tabel 2 menunjukkan tidak adanya hubungan antara kadar PCT dengan angka mortalitas pasien

Tabel 2. Hubungan PCT dan NLR dengan angka mortalitas

Parameter	Median		Nilai p
	(Minimal-Maksimal)		
	Meninggal	Sembuh	
PCT (ng/mL)	13,48 (0,02-776,10)	13,19 (0,02-189,00)	0,996
NLR	5,46 (1,24-71,78)	5,38 (1,09-28,45)	0,049

pneumonia anak di PICU. Nilai median PCT pada sampel dengan luaran meninggal adalah 13,48 ng/mL dan pada luaran hidup adalah 13,19 ng/mL. Nilai minimum-maksimum PCT pada sampel dengan luaran meninggal dan hidup secara berurutan adalah 0,02-776,10 ng/mL dan 0,02-189,00 ng/mL. Uji analisis *Mann-Whitney* pada data sampel didapatkan hasil nilai  $p=0,996$  menandakan tidak ada hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Nilai  $p=0,996$  menandakan bahwa kedua variabel (kadar PCT dengan angka mortalitas) tidak berhubungan dan hipotesis nol diterima.

Berdasarkan Tabel 2, nilai median NLR pada sampel dengan luaran meninggal adalah 5,46 dan pada luaran hidup adalah 5,38. Nilai minimum-maksimum NLR pada sampel dengan luaran meninggal dan hidup secara berurutan adalah 1,24-71,78 dan 1,09-28,45. Uji *Mann-Whitney* pada data sampel didapatkan hasil nilai  $p=0,049$  menandakan terdapat hubungan antara kedua variabel tersebut.

## Pembahasan

Penelitian ini dilakukan dengan pengambilan sampel berupa data sekunder, yaitu rekam medis PICU yang diambil hanya satu kali dan tidak tercantum kapan pengambilan sampel PCT dilakukan, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Tamura dkk<sup>17</sup> mengukur PCT secara serial dan menyimpulkan bahwa perubahan PCT serial dari hari ke-0 ke hari ke-3 memprediksi risiko kematian dalam 30 hari, dan kadar PCT serum berkorelasi dengan skor keparahan penyakit pada pasien CAP dikarenakan PCT dengan cepat muncul dalam serum setelah stimulasi infeksi dan kemudian menurun dalam dua hari.<sup>18-20</sup> Periode hari 0-3 merupakan titik waktu terbaik untuk mengevaluasi perubahan PCT

serial.<sup>17</sup> Schuetz dkk<sup>21</sup> mengukur PCT secara serial (pada saat masuk dan pada hari ke 3, 5, dan 7) pada 1359 pasien dengan CAP dan menemukan bahwa tingkat rata-rata PCT untuk satu hari pengambilan lebih tinggi pada orang yang hidup daripada yang meninggal. Mereka juga membandingkan perubahan relatif kadar PCT selama periode waktu yang sama dan mencatat bahwa perubahan relatif dari saat masuk sampai hari ke-3 didapati penurunan kadar PCT sebesar 30% untuk yang hidup dan peningkatan kadar PCT 5% untuk pasien yang meninggal.

Pada penelitian ini didapati kebanyakan pasien pneumonia disertai dengan komorbiditas, yaitu 86 pasien. Sementara pasien dengan pneumonia tanpa komorbiditas berjumlah 5 pasien. Berdasarkan penelitian Matha dkk<sup>22</sup> PCT dapat memprediksi bakteremia, tetapi tidak dapat memprediksi adanya infeksi bakteri lokal. Dalam satu model hewan bakteremia, PCT diproduksi di beberapa organ diseluruh tubuh.<sup>6</sup> Sitokin inflamasi (IL-1b dan -6 dan TNF- $\alpha$ ) serta lipopolisakarida bakteri merangsang produksi PCT dalam monosit dan jaringan adiposa. Produksi IL-6 dapat meningkatkan regulasi pada pasien dengan CAP yang disebabkan oleh kokus Gram positif (*S. pneumonia* dan *S. aureus*) yang berpotensi untuk merangsang produksi PCT.<sup>18-20</sup> Selain itu, pemberian antiserum reaktif PCT menurunkan mortalitas pada model hewan yang bakteremia.<sup>23</sup> Hal ini mengindikasikan bahwa peningkatan PCT tidak hanya disebabkan oleh infeksi bakteri, tetapi juga oleh penyebab sekunder lainnya seperti kerusakan jaringan dan faktor potensial yang mengarah pada komplikasi dan/atau kematian untuk selanjutnya.<sup>17</sup>

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Mathews dkk<sup>24</sup> yang menyatakan bahwa penanda sederhana dan murah, seperti kenaikan NLR dan PLR membantu dalam memprediksi kematian di PICU yang sebanding dengan skor PELOD 2. Begitu pula dengan penelitian Cataudella dkk<sup>12</sup> yang menyatakan bahwa NLR dapat memperkirakan mortalitas 30 hari pasien CAP. Kadar NLR memperkirakan kematian lebih baik dibandingkan dengan tingkat CRP, jumlah WBC, jumlah neutrofil, dan jumlah limfosit. Dengan demikian, NLR merupakan prediktor kematian yang lebih baik daripada jumlah neutrofil.<sup>25</sup>

Beberapa keterbatasan dalam penelitian ini adalah variasi penyakit penyerta dan perjalanan penyakit saat pasien terdiagnosis pneumonia sangat luas sehingga menghasilkan data yang cukup bervariasi.

Pengambilan data yang dilakukan secara retrospektif dari rekam medis dan terkendala oleh karena pandemi COVID-19. Kurangnya keseragaman pengambilan sampel yang sebaiknya pengambilan sampel dilakukan pada hari 0 (awal masuk PICU) sampai 3 hari lama rawat agar dapat melihat peningkatan kadar PCT dan membandingkannya. Kecilnya jumlah sampel yang diteliti akibat rentan waktu yang digunakan hanya 2 tahun. Tidak terdapatnya penyebab kematian pasien pneumonia anak di dalam rekam medis, sehingga kemungkinan meninggalnya pasien pneumonia anak disebabkan oleh akibat lain.

Penelitian ini dapat digunakan untuk membantu peneliti selanjutnya dalam meneliti kembali hubungan PCT dengan angka mortalitas pasien pneumonia anak dan begitu juga pada NLR dengan variable yang sama. Banyaknya penelitian yang menghubungkan PCT atau NLR dengan keparahan pneumonia tetapi, belum terdapat penelitian yang menghubungkan PCT dan NLR pada angka mortalitas pasien pneumonia anak terkhusus pada rawatan PICU.

## Kesimpulan

Terdapat hubungan antara NLR dengan angka mortalitas pasien pneumonia anak di PICU, tetapi tidak untuk nilai PCT dengan angka mortalitas pasien pneumonia anak di PICU.

## Daftar pustaka

1. World Health Organization. Pneumonia [Internet]. Diakses pada 10 Maret 2021. Didapat dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pneumonia balita. Bul Jendela Epidemiol 2010;3:1-3.
3. Calistania C, Indrawati W. Pneumonia. In: Kapita Selektia Kedokteran. Jakarta: Media Aesculapirus; 2019.h.174-6.
4. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2021 Diakses pada 10 Maret 2021. Didapat dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969616>.
5. Akagi T, Nagata N, Miyazaki H, dkk. Procalcitonin is not an independent predictor of 30-day mortality, albeit predicts pneumonia severity in patients with pneumonia acquired outside the hospital. BMC Geriatr 2019;19:1-10.
6. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:396-404.

7. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* [Internet]. 1993 ;341:515-8.
8. Don M, Valent F, Korppi M, dkk. Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis* 2007;39:129-37.
9. Suwanto SU, Fadlyana E, Kartasmita C. Hubungan kadar prokalsitonin dan kultur bakteri dengan tingkat keparahan pneumonia pada anak. *Sari Pediatri* 2016;17:261.
10. Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;12:280-8.
11. Naidoo K, De Vasconcellos K, Skinner DL. Procalcitonin kinetics in the first 48 hours of ICU admission is associated with higher mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia in a setting of high HIV prevalence. *South African J Anaesth Analg* 2018;24:128-34.
12. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, dkk. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1796-801.
13. Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratislava Med J* 2017;118:513-6.
14. Pantzaris N-D, Platanaki C, Pierrako C, Karamouzos V, Velissaris D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio relation to sepsis severity scores and inflammatory biomarkers in patients with community-acquired pneumonia: A case series. *J Transl Intern Med* 2018;6:43-6.
15. Luhulima D, Marwito M, Eva O. Neutrophil-Lymphocyte count ratio in bacterial sepsis. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2018;23:257.
16. Saputra IMY, Gustawan W, Utama MD, Arhana B. Rasio neutrofil dan limfosit (NLCR) Sebagai faktor risiko terjadinya infeksi bakteri di ruang rawat anak RSUP Sanglah Denpasar. *Sari Pediatri*. 2019;20:354.
17. Tamura M, Watanabe M, Nakajima A, dkk. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *J Infect Chemother* 2014;20:97-103.
18. Dandona P, Nix D, Wilson MF, dkk. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
19. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, dkk. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003;35:290-5.
20. Preas HL, Nylen ES, Snider RH, dkk. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 2001;184:373-6.
21. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011;37:384-92.
22. Matha SM, Rahiman SN, Gelbart BG, Duke TD. The utility of procalcitonin in the prediction of serious bacterial infection in a tertiary paediatric intensive care unit. *Anaesth Intensive Care* 2016;44:607-14.
23. Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001-6.
24. Mathews S, Rajan A, Soans ST. Prognostic value of rise in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in predicting the mortality in paediatric intensive care. *Int J Contemp Pediatr* 2019;6:1052.
25. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14:1-8.