

## Korelasi Prokalsitonin terhadap *Neutrofil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP) pada Pasien Sepsis dengan Gagal Ginjal Akut

### *Correlation Procalcitonin, Neutrofil to Lymphocyte Ratio (NLR) and C-Reactive Protein (CRP) in Patients Sepsis with Acute Kidney Failure*

Ari Andriyani<sup>1)</sup>, Andika Aliviameita<sup>1)\*</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

<sup>1)</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

\*Email Penulis Korespondensi: [aliviameita@umsida.ac.id](mailto:aliviameita@umsida.ac.id).

**Abstract.** Sepsis can be defined as organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Early identification in the diagnosis of sepsis is crucial for appropriate management. Delays in the diagnosis and treatment of severe sepsis, septic shock, multiple organ dysfunction, or even death can occur. Acute kidney injury (AKI) is the most severe and common comorbidity in sepsis. Sepsis-associated AKI is a complex syndrome and is associated with a high mortality rate. Procalcitonin (PCT), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), and C-reactive protein (CRP) are important markers of sepsis. This study aims to determine the relationship between PCT, NLR, and CRP in sepsis patients with acute kidney injury. The study was conducted at the Central Laboratory Installation of Dr. Saiful Anwar Hospital Malang from January to May 2024. This observational analytic study used 30 samples. The data were tested using Pearson correlation and it was found that there is a correlation between procalcitonin and NLR ( $p=0.017$ ;  $r=0.434$ ), and a correlation between procalcitonin and CRP ( $p=0.027$ ;  $r=0.403$ ).

**Keywords -** Sepsis; Acute Kidney Failure; Procalcitonin, Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR); C-reactive protein (CRP)

**Abstrak.** Sepsis dapat didefinisikan sebagai disfungsi organ karena respon host yang tidak teregulasi terhadap adanya infeksi. Identifikasi dini pada diagnosis sepsis sangat berperan terhadap penanganan yang tepat. Keterlambatan diagnosis dan tatalaksana dari sepsis yang berat, syok sepsis, multipel disfungsi organ bahkan kematian. Gagal ginjal akut merupakan komorbiditas paling berat dan umum kondisi sepsis. Gagal ginjal akut-sepsis merupakan sindrom yang kompleks dan dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi. Prokalsitonin (PCT), Neutrofil Lymphosit Ratio (NLR) dan C-reactive protein (CRP) merupakan penanda penting terjadinya sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antar PCT dengan NLR dan CRP pada pasien sepsis dengan gagal ginjal akut. Penelitian dilaksanakan di Instalasi Lab. Sentral RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Januari-Mei 2024. Penelitian analitik observasional dengan menggunakan 30 sampel. Data penelitian diuji menggunakan korelasi Pearson dan didapatkan bahwa terdapat korelasi antara prokalsitonin dengan NLR ( $p=0,017$ ;  $r=0,434$ ;) dan terdapat korelasi antara prokalsitonin dengan CRP ( $p=0,027$ ;  $r=0,403$ ).

**Kata Kunci -** Sepsis; Gagal Ginjal Akut; Prokalsitonin, Neutrofil Lymphosit Ratio (NLR); C-reactive protein (CRP)

## I. PENDAHULUAN

Gagal ginjal akut didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal, termasuk perubahan serum kreatinin dalam kurun waktu 48 jam atau 7 hari. Pada tahun 2021, American Society of Nephrology, European Renal Association, dan International Society of Nephrology menyampaikan bahwa lebih dari 850 juta orang menderita beberapa bentuk penyakit ginjal [1]. Pada tahun 2016, angka kejadian gagal ginjal akut adalah 31% di Asia Tenggara, 19,4% di Asia Timur, 16,7% in Asia Barat, 9% di Asia Tengah and 7,5% di Asia Selatan [2]. Di Indonesia hampir setengah dari pasien yang menjalani perawatan di Intensive Care Unit beresiko gagal ginjal akut [3].

Gagal ginjal akut merupakan komorbiditas paling berat dan umum kondisi sepsis. Gagal ginjal akut-sepsis merupakan sindrom yang kompleks dan dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi [4] Sepsis merupakan respon sistemik imun setelah terjadi infeksi bakteri, jamur dan parasit. Pada keadaan sepsis mikroorganisme memasuki aliran darah dan melepaskan beberapa *virulent factors* ke dalam aliran darah [5]. Sepsis juga dapat didefinisikan sebagai disfungsi organ karena respon host yang tidak teregulasi terhadap adanya infeksi [6]. Identifikasi dini pada diagnosis sepsis sangat berperan terhadap penanganan yang tepat. Keterlambatan diagnosis dan tatalaksana dari sepsis yang berat, syok sepsis, multipel disfungsi organ bahkan kematian [7]. Diagnosis sepsis meliputi antara lain: suhu badan, status respiratory, detak jantung dan pemeriksaan laboratorium [8].

Pada saat ini beberapa prediktor faktor inflamasi telah dikembangkan seperti prokalsitonin dan protein C-reaktif protein (CRP) yang memiliki nilai klinis yang tinggi dalam diagnosis dini sepsis [9]. Prokalsitonin adalah prekursor dari kalsitonin yang terdiri dari 116 asam amino yang digunakan untuk mengidentifikasi dan memonitor sepsis, dapat dipertimbangkan dalam pengaturan pascaoperasi. Prokalsitonin adalah protein prekursor untuk kalsitonin yang diproduksi oleh tiroid. Namun, dalam kasus infeksi bakteri, prokalsitonin diinduksi di luar tiroid, di organ lain dan jaringan parenkim dan dilepaskan ke dalam peredaran darah dalam jumlah besar [5]. Prokalsitonin meningkat dengan cepat pada kondisi sepsis dan memiliki profil kinetik yang baik. Disamping itu prokalsitonin tidak dipengaruhi oleh penurunan fungsi ginjal [10]. Pemeriksaan CRP dapat digunakan sebagai indikator adanya inflamasi dan infeksi di dalam tubuh. Pada peradangan akut dan infeksi jaringan CRP di dalam darah selama 8-10 jam dan mencapai puncak 48–72 jam [11]. Dalam keadaan inflamasi akan terjadi penurunan jumlah limfosit dan peningkatan jumlah netrofil sehingga *Neutrofil Lymphosit Ratio* (NLR) akan meningkat. NLR didapat dengan membandingkan hitung absolut netrofil dengan hitung absolut limfosit [12] Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) merupakan salah satu respon pasien terhadap cedera inflamasi dan stres sistemik seperti sepsis. Neutrofil adalah jenis sel kunci dari sistem kekebalan bawaan yang merespons infeksi mikroba dengan cepat serta meningkatkan jumlah sitokin. Di sisi lain, limfopenia merupakan ciri penting immunosupresi akibat sepsis [13].

Sebagai prediktor diagnosis sepsis, hubungan antara prokalsitonin dengan CRP dan NLR telah banyak diteliti. Penelitian yang dilakukan di University Medical Center Mannheim, Germany, Juni 2019 – Januari 2021 menyimpulkan bahwa nilai prediktif prokalsitonin terhadap diagnosa sepsis lebih tinggi dibandingkan CRP [14] Pada populasi anak-anak didapatkan bahwa CRP merupakan parameter yang paling dominan dalam memprediksi sepsis dibandingkan prediktor yang lain [15]. Pada penelitian tentang hubungan antara prokalsitonin dan NLR menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang positif dan didapatkan prokalsitonin dan NLR meningkat secara signifikan pada diagnosis sepsis [16]. Sedangkan penelitian yang dilakukan di RSUP M Jamil Padang menunjukkan bahwa prokalsitonin dan NLR terkorelasi positif lemah dan secara statistik tidak bermakna [8].

Beberapa penelitian tentang korelasi antara prokalsitonin dengan CRP dan NLR pada pasien gagal ginjal akut menunjukkan hasil yang beragam. Karena gagal ginjal akut merupakan komorbiditas paling berat dan umum pada kondisi sepsis maka peneliti bertujuan mengetahui korelasi antara prokalsitonin terhadap NLR dan CRP pada pasien sepsis dengan gagal ginjal akut

## II. METODE

Desain penelitian ini adalah studi analitik observasional dengan pendekatan *Cross Sectional* dimana prokalsitonin, NLR dan CRP pada pasien sepsis dengan gagal ginjal akut diukur pada waktu yang sama. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Sentral Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Mei 2024. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan uji kelayakan etik dari Komisi Etik Kesehatan RSUD dr. Saiful Anwar Malang dengan nomor : 400/119/K.3/102.7/2024. Penelitian ini melibatkan pasien sepsis dengan gagal ginjal akut yang melakukan pemeriksaan prokalsitonin, NLR dan CRP di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sampel penelitian didapatkan dengan metode *non probability sampling* yaitu *purposive sampling* selama Januari-Mei 2024 sebanyak 30 sampel dengan kriteria pasien di ruang rawat intensive dengan prokalsitonin > 2 ng/mL. Pemeriksaan prokalsitonin dan CRP dilakukan menggunakan alat *Chemistry Immunology Analyzer (cobas pro integrated)*. Metode pemeriksaan prokalsitonin adalah *Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA)* sedangkan metode pemeriksaan CRP adalah *Imunoturbidimetri*. Pemeriksaan NLR dilakukan menggunakan alat *Hematology Analyzer (Sysmex XN 2000)* dengan metode *fluorescence flowcytometry*. Data hasil penelitian di uji secara statistik menggunakan korelasi *Pearson*.

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dengan menggunakan frekuensi, jenis kelamin dan kelompok usia berdasarkan Kemenkes RI maka karakteristik responden penderita sepsis dengan gagal ginjal akut digambarkan sebagai berikut :

**Tabel 1.** Karakteristik pasien sepsis dengan gagal ginjal akut

Variabel	Kategori	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	15	50
	Perempuan	15	50
Usia	Dewasa (21-59 tahun)	12	40
	Lansia ( $\geq 60$ tahun)	18	60
Prokalsitonin	Resiko rendah sepsis $< 0,5$ ng/mL	-	-
	Resiko tinggi sepsis $> 2,0$ ng/mL	30	100
NLR	Normal $< 3,13$	-	-
	Tinggi $> 3,13$	30	100
CRP	Normal $< 0,5$ mg/dl	-	-
	Tinggi $> 0,5$ mg/dl	30	100

Berdasarkan Tabel 1, diketahui karakteristik subyek penelitian ditunjukkan pada laki-laki sebanyak 50 persen dan perempuan 50 %. Kelompok usia lansia merupakan subyek penelitian terbanyak yaitu 60 %. Semua data didapatkan dari pasien dari ruang rawat intensive. Pada usia yang lebih tua resiko sepsis pada gagal ginjal akut dikaitkan dengan kemungkinan lebih besar memiliki penyakit penyerta, dan lebih mungkin mengalami kerusakan ginjal terkait usia [17]. Selama sepsis, mediator inflamasi dilepaskan dalam kompartemen intravaskular dan merusak endotelium vaskular. Selanjutnya, agregasi platelet yang teraktivasi memperhiperaktivasi sistem koagulasi, yang berperan signifikan dalam perubahan mikrosirkulasi yang berkontribusi pada cedera ginjal. Selain itu, sistem kekebalan yang tidak berfungsi, produksi sitokin yang terganggu, dan kelainan koagulasi pada usia lanjut meningkatkan kejadian sepsis-gagal ginjal akut [18]

**Tabel 2** Rerata prokalsitonin, NLR dan CRP pasien sepsis dengan gagal ginjal akut  $\pm$  Standart Deviasi (SD)

Pemeriksaan	Mean $\pm$ SD
Prokalsitonin (ng/mL)	13,13 $\pm$ 7,45
NLR	14,77 $\pm$ 6,59
CRP (mg/mL)	16,63 $\pm$ 7,11

Berdasarkan Tabel 2, rerata prokalsitonin 13,23 ng/mL, NLR 14,66 dan CRP 16,08 mg/dl. Hasil uji normalitas metode *Shapiro-Wilk* terhadap data prokalsitonin didapatkan nilai signifikansi  $p=0,077$ , NLR nilai signifikansi  $p=0,059$  dan nilai signifikansi CRP sebesar  $p=0,084$ . Dari data tersebut menunjukkan bahwa ketiga kelompok data tersebut terdistribusi normal karena nilai  $p>0,05$ .

**Tabel 3** Uji korelasi *Pearson* prokalsitonin, NLR dan CRP pada pasien sepsis dengan gagal ginjal akut

Variabel	Koefisien Korelasi (r)	Signifikansi (p)
prokalsitonin dengan NLR	0,434	0,017
prokalsitonin dengan CRP	0,403	0,027

Tabel 3 menunjukkan hasil uji korelasi *Pearson* prokalsitonin dengan NLR dengan nilai koefisien korelasi,  $r=0,434$  dan nilai signifikansi,  $p=0,017$ . Sedangkan prokalsitonin dengan CRP dengan nilai koefisien korelasi,  $r=0,403$  dan nilai signifikansi,  $p=0,027$ . Karena  $p<0,05$  maka dapat disimpulkan secara statistik terdapat hubungan antara prokalsitonin dengan NLR dan CRP pada pasien sepsis dengan gagal ginjal akut. Koefisien korelasi  $r = 0,434$  dan  $0,403$  menunjukkan adanya korelasi positif antara prokalsitonin dengan NLR dan CRP pada pasien sepsis dengan gagal ginjal akut dengan kekuatan korelasi sedang. Jadi bila terjadi peningkatan prokalsitonin maka NLR dan CRP akan cenderung meningkat.

Gagal ginjal akut yang terkait dengan sepsis atau *Sepsis-associated Acute Kidney Injury* (S-AKI) adalah komplikasi umum yang terjadi pada pasien rawat inap dan pasien dengan kondisi kritis. Insiden S-AKI meningkatkan

risiko memburuknya penyakit komorbid kronis yang sudah ada serta sangat berkaitan dengan tingginya risiko kematian. Patofisiologi AKI akibat sepsis belum sepenuhnya dipahami, tetapi diperkirakan melibatkan respons imun yang terganggu, inflamasi sistemik, gangguan hemodinamik, disfungsi sel endotel mikrovaskular ginjal, dan kerusakan pada sel epitel tubular ginjal [19]

Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah studi klinis telah menunjukkan bahwa tingkat faktor inflamasi seperti prokalsitonin dan CRP memiliki nilai klinis yang signifikan dalam diagnosis dini sepsis dan penilaian penyakit. Selain itu, penelitian telah mengindikasikan bahwa *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) dapat digunakan untuk memprediksi infeksi aliran darah pada sepsis dan membantu membedakan antara berbagai spesies patogen. Meskipun NLR menjanjikan, penerimaannya sebagai penanda definitif infeksi masih terbatas di kalangan dokter, dan nilai ambang batas yang tepat masih menjadi bahan perdebatan [16]

Pada penelitian ini didapatkan laki-laki (50%) memiliki risiko sepsis dibandingkan perempuan (50%). Penelitian yang pernah dilakukan didapatkan bahwa laki-laki dengan syok sepsis sebesar 52,3 % dan perempuan sebesar 47,7 % [18]. Meskipun tidak ada perbedaan yang besar dalam kejadian sepsis terkait gagal ginjal akut pada pria dan wanita. Wanita memiliki respons inflamasi yang kurang reaktif dibandingkan pria. Estrogen menginduksi respon imun yang dimediasi sel dan humoral yang efisien sementara androgen bersifat supresif. Estrogen memiliki efek immunosupresif yang signifikan pada kekebalan bawaan dan adaptif dengan mengurangi produksi imunoglobulin, sitokin, dan proliferasi limfosit [20] Beberapa jalur menyebabkan perbedaan respon imun antara jenis kelamin. Contohnya, *dual-specificity fosfatase 3* (DUSP3) terkait dengan modulasi yang dimediasi estrogen dari respons makrofag, melindungi hewan uji tikus betina mengalami syok septik pada sepsis yang diinduksi endotoksemia dan polimikroba. AMP-activated protein kinase (AMPK) isoform  $\alpha 1$  (enzim dengan efek hepatoprotektif selama sepsis) memodulasi kerentanan terhadap cedera beberapa organ dengan cara yang bergantung pada jenis kelamin melalui fungsi metabolismenya. Meta-analisis dari 21 studi termasuk total 545.538 peserta mengungkapkan bahwa perempuan lebih kecil kemungkinannya untuk menerima terapi penggantian ginjal dibandingkan dengan laki-laki (adjusted OR 0,81 [0,73-0,89],  $I^2 = 57,4\%$ ) [21]

Berdasarkan uji statistik, terdapat hubungan yang signifikan antara prokalsitonin dengan NLR dan CRP pada pasien sepsis dengan gagal ginjal akut dan memiliki kekuatan korelasi yang sedang. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Schupp et al (2022) yang menyatakan bahwa selama proses perawatan sepsis terdapat hubungan signifikan antara prokalsitonin dan CRP, pada uji Spearman's correlations didapatkan  $p=0,001$ . Pada proses perawatan sepsis prokalsitonin memiliki akurasi diagnostik yang baik pada hari ke-7 dan ke-10 dibandingkan CRP. Namun prokalsitonin dan CRP menunjukkan nilai prognostik yang sama rendah terkait dengan semua penyebab dalam 30 hari [14]. Sedangkan analisis korelasi pada sebuah penelitian mengungkapkan adanya korelasi positif antara CRP, PCT, dan NLR dengan skor APACHE II ( $P < 0,05$ ). Perkembangan dan prognosis sepsis dalam infeksi aliran darah berhubungan dengan respons inflamasi dan status fungsi imun tubuh. [16]. Melalui mekanisme kematian sel terprogram/apoptosis jumlah sel limfosit T dan B menurun dan respons terhadap sitokin inflamasi berkurang [22]. PCT dan CRP merupakan dua sitokin inflamasi penting yang terlibat dalam apoptosis, mampu menyebabkan lisis sel dan meningkat secara signifikan ketika tubuh terinfeksi bakteri. PCT meningkat lebih cepat dibandingkan CRP yang meningkat secara perlahan hingga ratusan atau ribuan kali lipat dari normalnya setelah 8-12 jam terjadinya infeksi dan inflamasi. Peningkatan PCT dan CRP disertai dengan leukositosis dan limfopenia sehingga NLR meningkat [16]. Pada analisis regresi menunjukkan juga bahwa PCT, CRP, NLR, PLR, and CRP\*PCT merupakan faktor prognostik yang independent terhadap pasien sepsis dengan nilai cut off PCT, CRP, NLR, PLR, MLR, and CRP\*PCT adalah 0,25 ng/mL, 85,00 mg/L, 8,66, 275,51, 0,74%, and 5,85 (mg/L)<sup>2</sup>. Data nilai diagnostik dalam mengidentifikasi sepsis menunjukkan bahwa PCT memiliki sensitivitas 75,00% dan spesifisitas 87,65% sedangkan CRP memiliki sensitivitas 68,75% dan spesifisitas 88,89%. Hal tersebut karena PCT meningkat dengan cepat pada fase awal respons inflamasi sistemik yang disebabkan oleh infeksi bakteri, dapat terdeteksi dalam waktu 2–3 jam dan mencapai puncaknya sekitar 12–24 jam setelah infeksi. Namun kombinasi PCT dan CRP memiliki nilai diagnostik terbaik untuk sepsis di antara semua indeks indikasi diagnostik, sensitivitas 90,62% dan spesifisitas 81,48%. Ketika PCT dan CRP digunakan secara bersamaan, dapat saling melengkapi kekurangan masing-masing dan meningkatkan akurasi diagnosis untuk sepsis [23].

Seperti yang diketahui, prokalsitonin dan CRP adalah penanda yang cocok untuk diagnosis sepsis, dan mereka telah digunakan untuk deteksi dini infeksi dan panduan terapi antibiotik. Dibandingkan CRP, prokalsitonin adalah penanda yang lebih baik untuk menilai perubahan gejala klinis dan prognosis pasien. Prokalsitonin dapat meningkatkan penilaian keparahan penyakit pada pasien dengan sepsis dan syok septik, sehingga meningkatkan kemampuan klinisi untuk menilai prognosis penyakit dengan akurat. Ketika menilai keparahan sepsis pada pasien lanjut usia, PCT lebih berguna secara klinis daripada CRP [24]. Meskipun memiliki spesifisitas rendah pada sepsis dewasa, CRP digunakan sebagai biomarker pada tahap awal infeksi untuk menyaring bayi dari sepsis karena sensitivitasnya yang tinggi dalam 24 jam pertama kehidupan [5].

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa prokalsitonin lebih unggul daripada variabel klinis yang umum digunakan dan tes laboratorium lainnya dalam diagnosis infeksi. Peningkatan prokalsitonin berkorelasi dengan tingkat

dan keparahan infeksi. prokalsitonin dan CRP dapat digunakan untuk membedakan *infectious fever* dari demam karena tumor pada pasien dengan demam neutropenia. Sedangkan *Neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) adalah penanda penyakit yang mudah diukur, dapat direproduksi dan murah. NLR telah dilaporkan sebagai penanda diagnostik untuk kanker. Merupakan indikator adanya gangguan imunitas sel-mediated yang terkait dengan peradangan sistemik, sehingga dipengaruhi oleh banyak kondisi seperti gangguan metabolisme termasuk diabetes mellitus dan obesitas. Peningkatan NLR dalam darah perifer dapat memprediksi perkembangan diabetes tipe 2 pada pasien obesitas morbid dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Pada pasien dengan kanker payudara, peningkatan NLR biasanya menunjukkan kelangsungan hidup bebas penyakit yang lebih pendek dan kelangsungan hidup secara keseluruhan [25].

#### IV. SIMPULAN

Didapatkan adanya korelasi positif antara prokalsitonin dengan NLR dan CRP pada pasien sepsis dengan gagal ginjal akut dengan kekuatan korelasi sedang.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD dr. Saiful Anwar Malang beserta semua rekan-rekan yang telah mendukung dalam proses penelitian ini. Demikian juga peneliti ucapkan terima kasih kepada staf akademik Prodi Teknologi Laboratorium Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

#### REFERENSI

- [1] KDIGO, "Scope of Work KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD) Update 2023," 2023.
- [2] F. D. Omar *et al.*, "Clinical Characteristics of Acute Kidney Injury Associated with Tropical Acute Febrile Illness," *Trop Med Infect Dis*, vol. 8, no. 3, 2023, doi: 10.3390/tropicalmed8030147.
- [3] J. Jonny *et al.*, "Incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy in intensive care unit patients in Indonesia," *BMC Nephrol*, vol. 21, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1186/s12882-020-01849-y.
- [4] F. F. He, Y. M. Wang, Y. Y. Chen, W. Huang, Z. Q. Li, and C. Zhang, "Sepsis-induced AKI: From pathogenesis to therapeutic approaches," *Front Pharmacol*, vol. 13, no. September, pp. 1–15, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.981578.
- [5] J. Hassan *et al.*, "Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Predictors of Sepsis and in Managing Sepsis in Postoperative Patients: A Systematic Review," *Cureus*, vol. 14, no. 11, pp. 1–13, 2022, doi: 10.7759/cureus.31067.
- [6] S. Dugar, C. Choudhary, and A. Duggal, "Sepsis and septic shock: Guideline-based management," *Cleve Clin J Med*, vol. 87, no. 1, pp. 53–64, 2020, doi: 10.3949/ccjm.87a.18143.
- [7] L. Y. Id, M. Feng, Q. Lin, F. Li, and J. L. Id, "Analysis of pathogenic factors on the death rate of sepsis patients," pp. 1–14, 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0287254.
- [8] I. A. Dafitri, O. Khairiyaf, I. Medison, and Y. S. Sabri, "Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. DJAMIL Padang," *J Respir Indo*, vol. 40, no. 3, pp. 173–6, 2020, [Online]. Available: <http://www.jurnalrespirologi.org>
- [9] Y. Sui, W. Xin, and L. Feng, "Comparison of the clinical application values of PCT, hs-CRP and SAA detection in the early diagnosis of sepsis," *Pak J Med Sci*, vol. 36, no. 7, pp. 1683–1687, Oct. 2020, doi: 10.12669/pjms.36.7.2544.
- [10] G. Cioni, J. Canini, and F. Pieralli, "Procalcitonin in clinical practice: from diagnosis of sepsis to antibiotic therapy," *Italian Journal of Medicine*, vol. 15, no. 1, pp. 7–16, Mar. 2021, doi: 10.4081/ijm.2021.1438.
- [11] A. Megawati and A. Aliviameita, "Hubungan Jumlah Leukosit dan Kadar CRP (C-Reactive Protein) Pada Pasien Demam Tifoid," *Academia Open*, vol. 4, pp. 1–10, 2021.
- [12] I. Kurniati, F. S. Arisqan, and U. G. Mutiara, "Differences in Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) between Sepsis and Septic Shock Patients in a Tertiary Hospital in Indonesia," *Majalah Kedokteran Bandung*, vol. 55, no. 3, pp. 149–153, 2023, doi: 10.15395/mkb.v55n3.3149.
- [13] A. Q. Jaelani, S. K. Arif, F. Muchtar, H. Nurdin, S. H. Salam, and A. H. Tanra, "Hubungan Neutrophil-Lymphocyte Ratio dengan Kejadian Acute Kidney Injury Pada Pasien Sepsis yang Dirawat di Intensive Care Unit (ICU)," *Majalah Anestesia & Critical Care*, vol. 41, no. 3, pp. 143–154, 2023, doi: 10.55497/majanestescar.v41i3.304.
- [14] T. Schupp *et al.*, "C-reactive protein and procalcitonin during course of sepsis and septic shock," *Ir J Med Sci*, vol. 193, no. 1, pp. 457–468, 2024, doi: 10.1007/s11845-023-03385-8.
- [15] N. S. WINARNO, N. ARKHAESI, MULYONO, G. HARDANINGSI, and E. K. S. LIMIJADI, "Relationship Between CRP, Procalcitonin, I/T Ratio and The Incidence of Sepsis in Children," *Medicina Moderna - Modern Medicine*, vol. 30, no. 3, pp. 227–233, Sep. 2023, doi: 10.31689/rmm.2023.30.3.227.

- [16] P. Liang and F. Yu, "Value of CRP, PCT, and NLR in Prediction of Severity and Prognosis of Patients With Bloodstream Infections and Sepsis," *Front Surg*, vol. 9, no. March, pp. 1–7, Mar. 2022, doi: 10.3389/fsurg.2022.857218.
- [17] M. D. Mweene, G. A. Richards, G. Paget, J. Banda, and C. Dickens, "Risk factors and outcomes of sepsis-associated acute kidney injury in intensive care units in Johannesburg, South Africa," *South African Medical Journal*, vol. 112, no. 12, pp. 919–923, 2022, doi: 10.7196/SAMJ.2022.v112i12.16410.
- [18] L. Lin *et al.*, "Construction and validation of a risk prediction model for acute kidney injury in patients after cardiac arrest," *Ren Fail*, vol. 45, no. 2, 2023, doi: 10.1080/0886022X.2023.2285865.
- [19] N. Z. Elhapidi, P. A. Kalew, E. G. Darmadji, I. A. R. Pake, and S. Regina, "Risk Prediction Acute Kidney Injury Pada Pasien Sepsis," *Suplemen HIJP: Health Information Jurnal Penelitian*, vol. 15, pp. 1–16, 2023, [Online]. Available: <https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>
- [20] S. Y. Min, H. J. Yong, and D. Kim, "Sex or gender differences in treatment outcomes of sepsis and septic shock," *Acute and Critical Care*, vol. 39, no. 2, pp. 207–213, 2024, doi: 10.4266/acc.2024.00591.
- [21] I. Lakbar, S. Einav, N. Lalevée, I. Martin-Loeches, B. Pastene, and M. Leone, "Interactions between Gender and Sepsis—Implications for the Future," *Microorganisms*, vol. 11, no. 3, pp. 1–16, 2023, doi: 10.3390/microorganisms11030746.
- [22] B. Gyawali, K. Ramakrishna, and A. S. Dhamoon, "Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management," *SAGE Open Med*, vol. 7, 2019, doi: 10.1177/2050312119835043.
- [23] T. Tian, B. Wei, and J. Wang, "Study of C-reactive protein, procalcitonin, and immunocyte ratios in 194 patients with sepsis," *BMC Emerg Med*, vol. 21, no. 1, pp. 1–8, 2021, doi: 10.1186/s12873-021-00477-5.
- [24] N. Cui, H. Zhang, Z. Chen, and Z. Yu, "Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases," *Journal of International Medical Research*, vol. 47, no. 4, pp. 1573–1579, 2019, doi: 10.1177/0300060518822404.
- [25] S. Ding *et al.*, "Diagnostic Accuracy of Procalcitonin, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and C-Reactive Protein in Detection of Bacterial Infections and Prediction of Outcome in Nonneutropenic Febrile Patients with Lung Malignancy," *J Oncol*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/2192378.

**Conflict of Interest Statement:**

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.