

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO*
(NLR) DENGAN MORTALITAS PASIEN KRITIS YANG
MENDAPAT TERAPI MEDIK GIZI DI RUANG PERAWATAN
*INTENSIVE CARE UNIT***

**THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE
RATIO (NLR) AND MORTALITY OF CRITICAL PATIENTS
RECEIVING MEDICAL NUTRITION THERAPY IN THE INTENSIVE
CARE UNIT**

**Desi Vera Buana
C 175 182 002**



Pembimbing :

**Prof. Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK
dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK**

**DEPARTEMEN ILMU GIZI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL-L YMPHOCYTE RATIO*
(NLR) DENGAN MORTALITAS PASIEN KRITIS YANG
MENDAPAT TERAPI MEDIK GIZI DI RUANG PERAWATAN
*INTENSIVE CARE UNIT***

Karya Akhir

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
Spesialis Gizi Klinik**

Program Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

Desi Vera Buana

Kepada

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI
KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) DENGAN MORTALITAS PASIEN KRITIS YANG MENDAPAT TERAPI MEDIK GIZI DI RUANG PERAWATAN *INTENSIVE CARE UNIT*

Disusun dan diajukan oleh:

Desi Vera Buana
Nomor Pokok : C175182001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 13 Mei 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

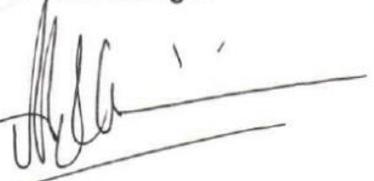
Menyetujui :

Pembimbing I



Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP.196805301996032001

Pembimbing II



dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK
NIP. 197607042002121003

Ketua Program Studi,



Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Daud, MPH., Sp.GK(K), FRSPH
NIP. 195610201985032001



Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP.196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Desi Vera Buana

Nomor Induk Mahasiswa : C175192001

Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Mei 2024

Yang menyatakan,



Desi Vera Buana

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wa barakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan karunia-NYA sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid M.kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Ketua Komisi Penasehat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasehat selama masa Pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir.
2. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D., Sp.GK sebagai Sekretaris Komisi Penasehat dan Ketua Departemen Ilmu Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir.
3. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH., Sp.GK (K) Sebagai dosen, penilai karya akhir dan Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir.
4. Prof. Dr. dr. Suryani As'Ad, M.Sc., Sp.GK (K) Sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasehat selama masa Pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir.
5. Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D., Sp.GK (K) Sebagai dosen dan Penasehat Akademik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasehat selama masa Pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir.
6. Dr. dr. A. Yasmin Syauki, M.Sc, Sp.GK (K) Sebagai dosen, penilai karya akhir dan Sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir.
7. dr. Nur Ainun Rani, M.kes, Sp.GK (K), dr. Nur Ashari, M.Kes, Sp.GK (K), dr. Nurbaya Syam, M.kes, Sp.GK (K), dr. Mardiana M, M.kes, Sp.GK (K), dr.

- Aryanti R, Bamahry, M.kes, Sp.GK (K), dr. Asrini Safitri, M.Kes, Sp.GK (K), dr. Andi Faradillah, M.Kes, Sp.GK (K), dan Marniar, M.Kes, Sp.GK (K) yang memberi masukan dan bimbingan selama masa pendidikan bagian Gizi Klinik.
8. RS. Wahidin Sudirohusodo, Makassar yang telah memberi kesempatan pada penulis dalam pengambilan data penelitian di Instalasi Rekam Medik dan Instalasi Sistem Informasi Rumah Sakit.
 9. Orang tua tercinta Ir. Basri Husin, MP dan Ibunda Isnawati, untuk limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.
 10. Suami tercinta, Khomar Erizal, SP yang telah memberikan kesempatan, doa dan dukungan dalam mengenyam pendidikan juga yang telah menjaga, mendidik dan memelihara anak-anak tercinta.
 11. Ananda tercinta, Naomi khalista Nugraha dan Keysha Azkiya Nugraha yang rela menemani penulis selama masa pendidikan, setia memberikan bantuan dalam menjaga kestabilan emosional selalu ceria, sehat dan menjalankan ibadah dan pendidikannya dengan baik.
 12. Nyakwa tercinta Nurhayati Arbi, A.Md, Kep., A.Md Keb., dan Tante tercinta Prof. DR. Ir. Husni Husin, MT beserta keluarganya, Kakak Tercinta Nani Suryani, SH dan Dr. Ir. Fikri Hasfita, MT, Adik-adik tercinta, Ahmad joni.,SE, Nur Afni S.ST.,MKM., dr. Muhammad Rudini, Syarifah Mutia, A.Md Keb dan Shaqila Humaira, SE serta, juga segenap keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan dan doa selama pendidikan.
 13. Rekan peneliti dr. Tien Muliawati Abadi, dr. Husmiani, dr. Yunita Lidya Istiqomah dan dr.Jeffry, atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian.
 14. Teman seangkatan Januari 2019, Ari Savitri Syarif, Rabiah, Zahratul Fajri, Urfa dan Ingrid Mangiwa atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan do'a yang kebersamai kita selama pendidikan, menjadikan keluarga kedua di Tanah Makassar.
 15. Seluruh Staf Administrasi dan Pegawai Departemen Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama masa Pendidikan.
 16. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan di Departemen Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
 17. Dan semua pihak yang membantu dalam penyusunan karya akhir ini hingga selesai, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga memohon maaf sebesar-besarnya jika selama masa Pendidikan dan proses penyelesaian karya akhir ini ada hal-hal yang tidak berkenan, baik melalui kata, sikap dan perbuatan. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu

pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin.

PENULIS

Desi Vera Buana

ABSTRAK

Latar Belakang : Prevalensi malnutrisi pada pasien kritis di rumah sakit cukup tinggi yaitu 30-50% sehingga dapat meningkatkan risiko mortalitas. Inflamasi yang parah sering menjadi penyebab utama tingginya risiko kematian. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) telah muncul sebagai prediktor yang dapat mengukur intensitas respons inflamasi dan memberikan gambaran mengenai risiko mortalitas pada pasien kritis.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan mortalitas pada pasien kritis yang mendapat terapi medik gizi di ruang perawatan *Intensive Care Unit*.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif dengan pendekatan observasional analitik pada pasien sakit kritis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Subjek penelitian adalah semua pasien kritis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Januari 2020 - Desember 2022 dengan jumlah 392 sampel yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa korelasi yang signifikan antara parameter laboratorium NLR dengan mortalitas pada pasien kritis yang mendapat terapi medik gizi. Nilai p untuk NLR adalah 0,000 di bawah 0,05. Nilai NLR lebih tinggi pada pasien dengan mortalitas ICU dibandingkan pasien yang hidup, menandakan bahwa nilai yang lebih tinggi dari kedua parameter ini berhubungan dengan risiko kematian yang lebih besar.

Kesimpulan: *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*, berhubungan signifikan dengan resiko mortalitas pasien kritis di ICU. NLR adalah indikator prognostik yang berharga dalam perawatan ICU, memberikan informasi penting tentang risiko kematian terutama pada pasien dengan risiko gizi rendah. Terapi nutrisi memainkan peran penting dalam pengelolaan pasien sakit kritis untuk menurunkan mortalitas pada pasien kritis.

Kata kunci : NLR, Terapi Medik Gizi, Mortalitas Pasien Kritis, Inflamasi di ICU

ABSTRACT

Background: The prevalence of malnutrition in critical patients in hospitals is high at 30-50%, increasing the risk of mortality. Severe inflammation is often the main cause of the high risk of death. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) has emerged as a predictor that can measure the intensity of the inflammatory response and provide insight into mortality risk in critical patients.

Objective: This study aims to determine the relationship between Neutrophil-Lymphocyte Ratio with mortality in critical patients who receive nutritional medical therapy in the Intensive Care Unit.

Methods: This study was a retrospective cohort study with an analytical observational approach in critically ill patients admitted to the ICU of Dr Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar. The subjects were all critically ill patients admitted to the ICU Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar in January 2020 - December 2022 with a total of 392 samples that met the inclusion criteria.

Results: The results showed a significant correlation between the laboratory parameters of NLR and mortality in critically ill patients receiving nutritional medical therapy. The p value for NLR was 0.000, below 0.05. The mean and median NLR was also higher in patients with ICU and hospital mortality than in living patients, indicating that higher values of this parameters are associated with a greater risk of death.

Conclusion: Neutrophil-Lymphocyte Ratio is significantly associated with mortality risk of critical patients in the ICU. NLR is valuable prognostic indicators in ICU care, providing important information about mortality risk especially in patients with low nutritional risk. Nutritional therapy plays an important role in the management of critically ill patients to lower mortality in critical patients.

Keywords: NLR, Medical Nutrition Therapy, Critical Patient Mortality, Inflammation in ICU.

DAFTAR ISI

Abstrak	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	14
1.1. Latar Belakang	14
1.2. Rumusan Masalah	15
1.3. Tujuan Penelitian.....	15
1.3.1. Tujuan Umum.....	15
1.3.2. Tujuan Khusus	16
1.4. Manfaat penelitian	16
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	17
2.1. Sakit Kritis.....	17
2.1.1. Definisi	17
2.1.2 Epidemiologi	18
2.1.3 Patofisiologi	19
2.2 Terapi Medik Gizi	21

2.2.1 Fase Ebb dan Fase Flow	22
2.2.2 Kebutuhan Kalori	24
2.2.3 Kebutuhan karbohidrat	25
2.2.4 Kebutuhan Protein	25
2.2.5 Kebutuhan Lemak	26
1.3 Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR).....	27
2.5 Hubungan <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i> dengan Mortalitas Pasien Kritis	30
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	33
3.1 Kerangka Teori.....	33
3.2 Kerangka Konsep.....	34
3.3 Hipotesis Penelitian.....	34
BAB IV METODE PENELITIAN.....	35
4.1 Jenis penelitian.....	35
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
4.3 Populasi dan Sampel	35
4.3.1 Populasi	35
4.3.2 Sampel.....	35
4.3.3 Besar Sampel dan Teknik pengambilan sampel	35
4.4 Kriteria inklusi dan Eksklusi.....	35
4.4.1 Kriteria inklusi:	35
4.4.2 Kriteria Eksklusi:	35

4.5 Izin Penelitian dan Ethical Clearance	36
4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data.....	36
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	36
4.7.1 Identifikasi Variabel	36
4.7.2. Klasifikasi Variabel	37
4.8 Definisi Operasional	37
4.9 Alur Penelitian	38
4.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	39
BAB V HASIL	40
5.1 Hasil Penelitian.....	40
5.2 Karakteristik Subyek Penelitian	41
BAB VII PENUTUP.....	52
7.1 Ringkasan dan Simpulan	52
7.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA.....	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Penyakit kritis dini: keadaan kelimpahan nutrisi	20
Gambar 2. Fase akut dan fase lanjut setelah mengalami infeksi/stres injuri.(Maskoen, 2021)	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3. Penatalaksanaan nutrisi pada fase kritis dan konvalesen.(Maskoen, 2021)	24
Gambar 4. Neutrophil-Lymphocyte Ratio mencerminkan respon imun seluler ...	28
Pada gambar 5. Neutrophil-Lymphocyte Ratio mencerminkan respon imun seluler, terhadap gangguan suprafisiologis sebagai interaksi antara bawaan (granulosit neutrofil – garis merah) dan sistem imun adaptif (limfosit - garis biru) me	28
Gambar 6. NLR-meter.(Zahorec, 2021)	30
Gambar 7. Kerangka Teori	33
Gambar 8. Kerangka konsep penelitian	34
Gambar 9. Alur penelitian	38

DAFTAR SINGKATAN

AA	:	Arachidonic acid
APACHE	:	Acute physiology and chronic health evaluation
ASPEN	:	American Society of Enteral and Parenteral Nutrition
BB	:	Berat Badan
DHA	:	Docohexaenoic acid
EGP	:	Endogen Glucose Production
EN	:	Enteral Nutrition
EPA	:	Eicosapentaenoic acid
ESPEN	:	European Society of Enteral and Parenteral Nutrition
HPA	:	Hypothalamic-pituitary-adrenal
IBW	:	Ideal body weight
ICU	:	<i>Intensive Care Unit</i>
MNT	:	Medical nutrition therapy
MODS	:	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NLR	:	<i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i>
PN	:	Parenteral Nutrition
REE	:	Resting Energy Expenditure
RSUP	:	Rumah Sakit Umum Pusat
SCCM	:	Society of Critical Medicine
SIR	:	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	:	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
WHO	:	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pasien kritis adalah pasien yang secara fisiologis tidak stabil, sehingga mengalami respon hipermetabolik kompleks terhadap trauma, sakit yang dialami yang dapat mengubah metabolisme tubuh, hormonal, imunologis dan homeostatis nutrisi. Pasien dengan sakit kritis yang dirawat di ruang *Intensive care Unit* (ICU) sebagian besar mengalami kegagalan multi organ dan memerlukan support teknologi dalam pengelolaan pasien. Pasien yang masuk ruang perawatan ICU umumnya bervariasi, yaitu pasien elektif pasca operasi mayor, pasien emergensi akibat trauma mayor, stress akibat trauma, cedera, pembedahan, sepsis atau gagal nafas. Keadaan tersebut dapat mengakibatkan peningkatan metabolisme dan katabolisme yang dapat mengakibatkan malnutrisi. (De Souza Menezes, Leite and Koch Nogueira, 2012) (Schulman and Mechanick, 2012)

Malnutrisi sering terjadi pada pasien sakit kritis yang dirawat di ICU. Insidensinya pada pasien yang dirawat di rumah sakit berkisar antara 30-50%, dan akan lebih tinggi pada pasien sakit kritis. Risiko malnutrisi di rumah sakit berhubungan dengan meningkatnya risiko komplikasi yang bisa terjadi, terutama pada pasien yang mengalami tindakan operasi. Hal ini akan meningkatkan biaya perawatan akibat perawatan yang lama di ICU dengan mortalitas yang tinggi. (Singer et al., 2019)

Pemberian nutrisi berperan pada pasien yang mengalami kondisi akut/injuri yang berhasil sembuh dan ke luar dari ICU. Lebih dari 50% mortalitas terjadi setelah 6 bulan pasien sepsis berat ke luar dari ICU. Kematian diduga disebabkan secara tidak langsung akibat proses katabolisme yang terus terjadi, kehilangan masa tubuh, kegagalan terapi, aktivitas fisik dan terutama akibat kelemahan dan ketidakmampuan untuk berjalan. (Maskoen, 2021)

Pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) biasanya mengalami sakit kritis, dengan tingkat kematian tinggi dan biaya rumah sakit yang tinggi. (Wu et al., 2021) Angka mortalitas di ICU dapat diprediksi dengan berbagai cara. Beberapa penanda biologis telah diteliti dalam hal diagnostik dan prognostik, akan tetapi tidak semua layanan kesehatan bisa melakukan pemeriksaan tersebut

karena fasilitas terbatas dan biaya yang mahal. Biomarker yang sering digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien yang dirawat di ICU adalah hitung jenis leukosit, CRP, prokalsitonin dan NLR. Pemeriksaan hitung jenis leukosit, CRP dan prokalsitonin ini tergolong mahal dan tidak semua rumah sakit dapat melakukannya kecuali pemeriksaan NLR. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) adalah nilai yang dapat dijadikan biomarker dan dapat dengan mudah dihitung berdasarkan pemeriksaan darah lengkap. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* adalah metode yang dapat diandalkan, cepat, dan sederhana untuk mengevaluasi stress peradangan. NLR mengindikasikan respons pasien terhadap gangguan inflamasi, dengan gambaran peningkatan neutrofil sebagai respons terhadap stres, dan bila respons tersebut berlebihan akan menginduksi apoptosis limfosit. Saliccioli *et al.* menggunakan NLR sebagai salah satu penanda fisiologi terhadap mortalitas. (Saliccioli *et al.*, 2015)

Di Makassar sampai saat ini belum banyak penelitian atau publikasi data yang menunjukkan hubungan dari *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dan *Platelet-Lymphocyte Ratio* dengan mortalitas pada pasien kritis di ruangan perawatan *Intensive Care Unit* yang mendapat terapi medik gizi, maka kami akan melakukan penelitian untuk menganalisisnya.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“Apakah ada hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan mortalitas pada pasien kritis yang mendapat terapi medik gizi di ruang perawatan *Intensive Care Unit*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan mortalitas pada pasien kritis yang mendapat terapi medik gizi di ruang perawatan *Intensive Care Unit*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai gambaran *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* pasien kritis yang mendapat terapi medik gizi di ruang perawatan *Intensive Care Unit*.
2. Menilai gambaran mortalitas pasien kritis yang mendapat terapi medik gizi di ruang perawatan *Intensive Care Unit*.
3. Menganalisis hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte* dengan mortalitas pasien kritis yang mendapat terapi medik gizi di ruang perawatan *Intensive Care Unit*.

1.4. Manfaat penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan mortalitas pasien kritis yang di rawat di ruangan *Intensive care unit*, sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan dalam membuat kebijakan dan untuk digunakan dalam penelitian selanjutnya.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi pemahaman tentang hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan mortalitas pasien kritis yang di rawat di ruangan *Intensive care unit* agar dapat menjadi salah satu bahan pertimbangan dalam praktis klinis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sakit Kritis

2.1.1. Definisi

Sakit kritis merupakan suatu kondisi atau suatu penyakit dimana kematian adalah sangat mungkin (*possible*) atau mengancam jiwa (*impending*). Pasien sakit kritis adalah pasien yang mengalami disfungsi atau kegagalan dari satu atau lebih organ/sistem organ yang kelangsungan hidupnya bergantung pada perawatan dan pemantauan dengan peralatan canggih. Unit rawat intensif (ICU) adalah bagian khusus di rumah sakit yang menyediakan perawatan dan pengawasan yang intensif, komprehensif dan berkesinambungan untuk pasien sakit kritis. (Adhikari *et al.*, 2010)

Penyakit kritis biasanya dikaitkan dengan keadaan stres katabolik di mana pasien menunjukkan respon inflamasi sistemik ditambah dengan komplikasi peningkatan morbiditas infeksi, disfungsi multiorgan, rawat inap yang berkepanjangan, dan kematian yang tidak proporsional. (McClave *et al.*, 2016) Penyakit kritis adalah proses yang mengancam jiwa, jika tidak ada intervensi medis dapat mengakibatkan kematian atau morbiditas yang signifikan. Ini mungkin dari satu atau lebih proses patofisiologi yang mendasarinya; namun, hasil akhirnya adalah perkembangan multisistem yang pada akhirnya melibatkan gangguan pernapasan, kardiovaskular, dan neurologis. Perawatan kritis yang sederhana dan preventif adalah pendekatan yang paling efektif, mengingat hingga 40% dari admisi ICU dapat dihindari. (Robertson and Al-Haddad, 2013)

Manajemen yang tidak efektif atau kegagalan untuk penanganan secara tepat waktu dapat menyebabkan kegagalan multi-organ dan peningkatan kematian seiring dengan meningkatnya jumlah sistem organ yang terlibat. Manajemen yang ideal melibatkan prediksi pasien berisiko, observasi proaktif dan intervensi tepat waktu dapat mencegah kerusakan. (Robertson and Al-Haddad, 2013)

Morbiditas dan mortalitas di ICU ditentukan oleh perkembangan kegagalan fungsi organ yang terjadi. Kerusakan dan kegagalan fungsi organ ini dapat dimonitor antara lain dengan menggunakan skor *Sequential Organ Failure*

Assessment (SOFA). Jumlah skor SOFA rata-rata pada 48 jam pertama merupakan indikator prognosis yang cukup baik untuk memprediksi keluaran pasien. Namun, SOFA harus dikombinasi dengan nilai *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE) untuk mendapatkan hasil prognosis yang unggul dibanding dengan memeriksa salah satunya saja. *Acute physiology and chronic health evaluation* digunakan dalam 24 jam pertama ketika pasien masuk ke ICU untuk menggambarkan morbiditas pasien, menilai berat penyakit, dan risiko kematian. Skor ini umum digunakan di unit rawat intensif, tetapi membutuhkan beberapa pemeriksaan laboratorium yang kompleks dan membutuhkan waktu, fasilitas, serta dana yang memadai. Demikian juga dengan nilai SOFA yang menggunakan beberapa variabel fisiologi dan laboratorium untuk mendapatkan hasilnya. Biomarker yang sering digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien yang dirawat di ICU adalah hitung jenis leukosit, CRP, dan prokalsitonin. Namun, pemeriksaan ini tergolong mahal dan tidak semua rumah sakit dapat melakukan. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* adalah nilai yang dapat dijadikan biomarker dan dapat dengan mudah dihitung berdasarkan pemeriksaan darah lengkap. (Saliccioli *et al.*, 2015b) (Minne, Abu-Hanna and de Jonge, 2008)

2.1.2 Epidemiologi

Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, prevalensi pasien dengan penyakit kritis setiap tahunnya mengalami peningkatan yakni tercatat 9,8%-24,6% pasien dengan penyakit kritis per 100.000 penduduk yang dirawat dengan angka kematian akibat penyakit kritis hingga kronik di dunia meningkat sebanyak 1,1-7,4 juta orang. Di Asia yakni termasuk Indonesia, terdapat 1.285 pasien dengan penyakit kritis dan 575 pasien diantaranya meninggal dunia. (World Health Organization, 2016)

Permasalahan yang paling umum sering terjadi pada pasien dengan penyakit kritis yaitu gangguan neurologis, perdarahan, ketidakstabilan hemodinamik dan cairan elektrolit, syok, gagal napas akut dan kronik, infeksi nosokomial, gagal ginjal, nyeri dada, sepsis serta *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). (Berger and Pichard, 2012) Menurut *Society of Critical Medicine* (SCCM) tahun 2017, kegagalan multi organ memiliki mortalitas sebesar 15- 28% dan saat lebih dari satu sistem organ gagal mortalitasnya naik menjadi 61%, sedangkan untuk sepsis nilai mortalitasnya yaitu 51%. Beberapa penyakit

kritis di Indonesia yang juga mengalami peningkatan, yaitu hipertensi dengan prevalensi 25,8% menjadi 34,1%, stroke dari 7% menjadi 10,9%, ginjal dari 2% menjadi 3,8% dan kanker dari 1,4% menjadi 1,8%.(Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan, 2018)

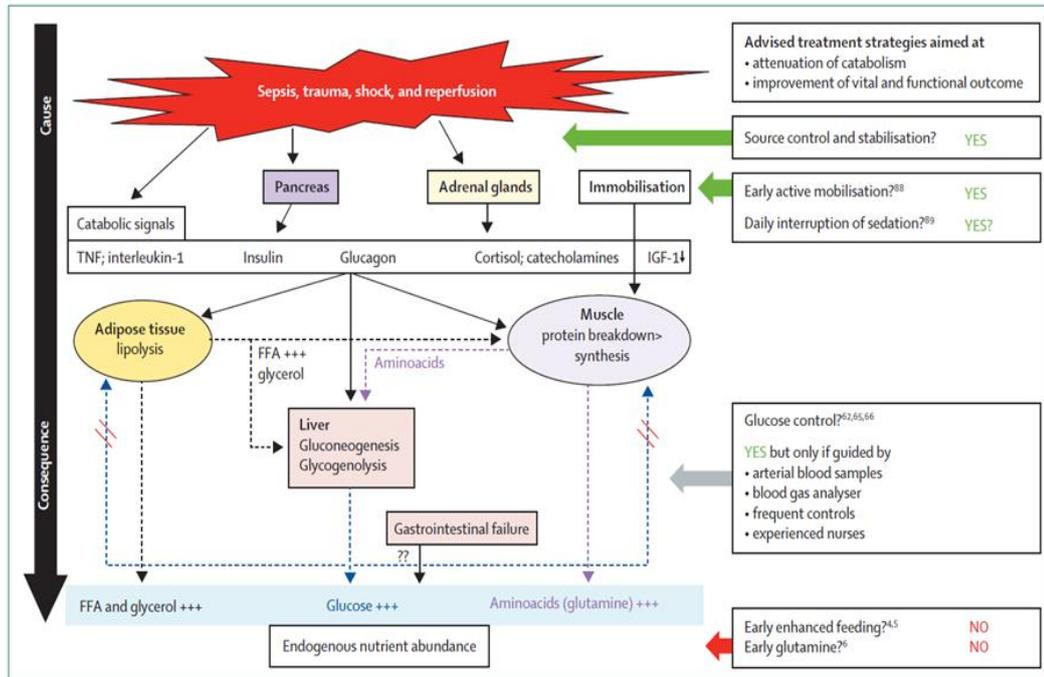
2.13 Patofisiologi

Respon stres baik akibat trauma fisik atau sepsis akan menyebabkan terjadinya perubahan pada sistem metabolik dan hormonal dalam rangka mempertahankan homeostasis tubuh. Respon stres yang berlangsung intensif dan lama akan berhubungan dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Pada pasien dalam kondisi kritis, sulit untuk melakukan mekanisme pertahanan, sehingga dapat dengan mudah mengalami ketidak seimbangan yang dapat mengancam homeostasis tubuh. Respon metabolik diawali dengan fase ebb, yang ditandai dengan hipoperfusi jaringan dan penurunan aktivitas metabolik secara keseluruhan dan berlangsung selama 12-24 jam, dan berlanjut pada fase flow dengan puncak fase ini adalah sekitar 3-5 hari. Selain itu terjadi hipermetabolisme protein dan glukosa, serta perubahan pada cairan dan elektrolit. Respon hormonal, akan diaktivasi aksis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) yang salah satu dampaknya adalah mencetuskan sinyal anti inflamasi sistemik, ditandai dengan penurunan kadar beberapa mediator proinflamasi. Mediator inflamasi (TNF- α , IL-1, dan IL-6) mengeluarkan substrat dari jaringan host untuk membantu aktivitas limfosit T dan B. Mediator inflamasi berperan dalam terjadinya *systemic*

inflammatory response syndrome (SIRS), dan dapat berkembang menjadi MODS.(Cresci, 2015)

Gambar 1. Penyakit kritis dini: keadaan kelimpahan nutrisi

Sepsis, trauma, dan syok serta reperfusi menginduksi keadaan katabolik. Keadaan ini, bersama dengan imobilisasi, memicu pemecahan protein otot yang



yang melebihi sintesis dan di jaringan adiposa, lipolisis yang melepaskan asam lemak bebas dan gliserol ke dalam sirkulasi darah. Bersama dengan resistensi insulin perifer dan glukoneogenesis hati, didorong oleh asam amino dan gliserol, pelepasan ini menghasilkan nutrisi endogen yang bersirkulasi. Efek pengobatan segera diarahkan pada penyakit yang mendasarinya, pada katabolisme. Aktivitas fisik awal dan mobilisasi mencegah pemborosan protein otot dan meningkatkan hasil fungsional pada pasien. Menghindari hiperglikemia dapat mengurangi morbiditas pasien dan meningkatkan kelangsungan hidup. Namun, jika kontrol glukosa yang memadai dan titrasi insulin tidak tersedia, hipoglikemia yang tidak terdeteksi juga dapat berkontribusi pada hasil klinis yang merugikan. Katabolisme tidak terutama disebabkan oleh anoreksia (buruknya asupan nutrisi), tetapi oleh peradangan dan penghambatan respon anabolik ditambah dengan kehilangan nutrisi yang berlebihan.(Casaer and Ziegler, 2015)

2.2 Terapi Medik Gizi

Malnutrisi adalah masalah umum yang dijumpai pada kebanyakan pasien yang masuk ke rumah sakit. Malnutrisi mencakup kelainan yang disebabkan oleh defisiensi asupan nutrisi, gangguan metabolisme nutrisi, atau kelebihan nutrisi. Sebanyak 40% pasien dewasa menderita malnutrisi yang cukup serius yang dijumpai pada saat mereka tiba di rumah sakit dan dua pertiga dari semua pasien mengalami perburukan status nutrisi selama mereka dirawat di rumah sakit. Untuk pasien kritis yang dirawat di ICU sering kali menerima nutrisi yang tidak adekuat akibat dokter salah memperkirakan kebutuhan nutrisi dari pasien dan juga akibat keterlambatan memulai pemberian nutrisi. (Schulman and Mechanick, 2012b)

Terapi medik gizi (MNT) adalah bagian penting dari perawatan untuk pasien sakit kritis, tetapi strategi pemberian makan yang optimal untuk pasien di unit perawatan intensif (ICU) masih diperdebatkan dan sering menjadi tantangan bagi tim ICU dalam praktik klinis. Rekomendasi untuk MNT pada pasien sakit kritis bervariasi antara pedoman DGEM (German Society for Nutritional Medicine), ESPEN (European Society of Enteral and Parenteral Nutrition), A.S.P.E.N (American Society of Enteral and Parenteral Nutrition), dan masyarakat, dan implementasinya ke dalam praktik klinis dapat dianggap sebagai tantangan. (Hill, Elke and Weimann, 2021)

Dukungan nutrisi selama penyakit kritis melemahkan respons metabolik terhadap stres, mencegah cedera seluler oksidatif, dan memodulasi sistem kekebalan. Respon stres terhadap penyakit kritis menyebabkan fluktuasi luas dalam tingkat metabolisme. Fase hiperkatabolik dapat berlangsung selama 7-10 hari dan dimanifestasikan oleh peningkatan kebutuhan oksigen, curah jantung, dan produksi karbon dioksida. Kebutuhan kalori dapat ditingkatkan hingga 100% selama fase ini. Tujuannya adalah untuk memberikan pemantauan dan dukungan berkelanjutan dengan pemberian makanan berprotein tinggi sambil menghindari pemberian makan yang berlebihan dan kurang makan. Modulasi nutrisi dari respon stres termasuk *enteral nutrisi* (EN) awal, pengiriman makro dan mikronutrien yang tepat, dan kontrol glikemik. (McClave et al., 2016)

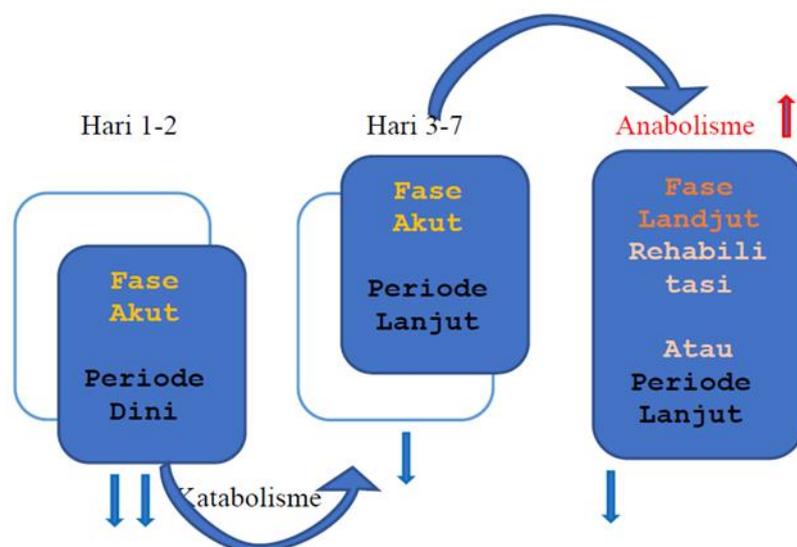
Pengaruh dukungan nutrisi pada pemulihan dapat dipengaruhi oleh jumlah kalori, protein, makronutrien lainnya, mikronutrien, dan rute pemberian. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh status gizi dan fungsional pramorbid, oleh beberapa

proses patofisiologi yang berhubungan dengan penyakit kritis, dan oleh tingkat rehabilitasi. Sebagai gantinya, semua variabel ini dapat mempengaruhi kebutuhan nutrisi.(Arabi *et al.*, 2017)

Penelitian yang dilakukan oleh Wei dkk bahwa jumlah asupan gizi yang lebih besar diterima selama minggu pertama di ICU berhubungan dengan kelangsungan hidup 6 bulan dan peningkatan kualitas hidup, pemulihan fisik lebih cepat sampai dengan 3 bulan pada pasien sakit kritis dengan ventilasi mekanik lama. Rekomendasi saat ini bahwa pasien sakit kritis yang underfeeding dapat merugikan pasien yaitu mempengaruhi luaran. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wei memberikan pemahaman bahwa pemberian zat gizi harus optimal pada semua pasien dan berisiko malnutrisi dengan ventilasi mekanik lama. Pemberian protein rendah berhubungan dengan risiko mortalitas 6 bulan dan penurunan kualitas hidup.(Wei *et al.*, 2015)

2.2.1 Fase Ebb dan Fase Flow

Fase yang berbeda dari penyakit kritis umumnya digambarkan sebagai *fase ebb* dan *fase flow*. Fase 'ebb' terdiri dari fase awal hiperakut dari ketidakstabilan hemodinamik yang merupakan alasan untuk masuk ICU, sedangkan fase 'flow' mencakup periode ketidakstabilan metabolik dan katabolisme berikutnya yang dapat lebih atau kurang berkepanjangan dan periode anabolisme selanjutnya.(Singer *et al.*, 2019)



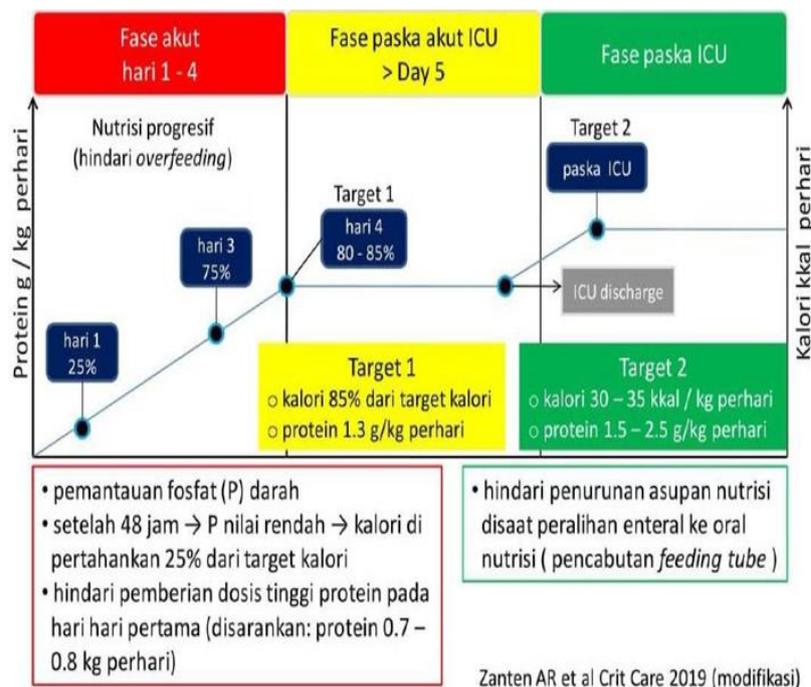
Gambar 2. Fase akut dan fase lanjut setelah mengalami infeksi/stres injuri.(Maskoen, 2021)

Fase akut terdiri dari dua periode: Periode dini didefinisikan oleh ketidakstabilan metabolik dan peningkatan katabolisme yang parah (*ancient ebb phase*), dan periode lanjut (*ancient flow phase*) yang didefinisikan oleh pengecilan otot yang signifikan dan stabilisasi gangguan metabolisme. *Fase pasca-akut* diikuti dengan perbaikan dan rehabilitasi atau inflamasi/katabolik yang persisten dan rawat inap yang lama. (Singer et al., 2019)

Fase ebb biasanya berlangsung selama 24-48 jam dan berhubungan dengan stres fisiologis yang ditandai dengan ketidakstabilan hemodinamik, hipotensi, hipoksia jaringan, dan penurunan konsumsi oksigen, suhu tubuh, dan laju metabolisme. Selama periode stres fisiologis ini, resistensi insulin dan produksi glukosa endogen (EGP) meningkat. EGP dapat mencapai hingga dua pertiga dari total kebutuhan energi. Berbeda dengan keadaan sehat, pemberian makanan eksogen tidak melemahkan EGP dan dapat mengakibatkan ketersediaan energi yang berlebihan. Pemberian makanan eksogen yang setara dengan kebutuhan energi yang ditentukan selama 24-48 jam pertama sakit kritis dapat mengakibatkan pemberian makan yang berlebihan. Selama *fase ebb*, tujuan utama adalah resusitasi dan stabilisasi hemodinamik. (Singer et al., 2019)

2.2.2 Kebutuhan Kalori

Hingga saat ini masih terjadi perdebatan berapa kalori optimal yang diberikan agar sesuai dengan *resting energy expenditure* (REE) pada penyakit kritis. Penghitungan akan kebutuhan kalori dengan *Indirect Calorimetry* adalah yang paling ideal, tetapi tidak tersedia pada semua fasilitas pelayanan kesehatan. Penghitungan dengan menggunakan rumus Harris-Benedict memerlukan waktu dan tidak tervalidasi pada penyakit kritis. (Maskoen, 2021)



Gambar 3. Penatalaksanaan nutrisi pada fase kritis dan konvalesen. (Maskoen, 2021)

Jika *indirect calorimetry* tidak tersedia, perhitungan REE dari VCO_2 hanya diperoleh dari ventilator ($REE = VCO_2 \times 8.19$) telah terbukti lebih akurat daripada persamaan tetapi kurang dari *indirect calorimetry*. VO_2 dihitung dari kateter arteri pulmonal juga dapat digunakan. Dengan tidak adanya *indirect calorimetry*, pengukuran VO_2 atau VCO_2 , penggunaan sederhana persamaan berbasis berat badan (seperti 20-25 kkal/kg/hari), pilihan paling sederhana mungkin lebih disukai. (Singer *et al.*, 2019b) Umumnya di unit rawat intensif menggunakan “*Rule of Thumb*” 25-30 kkal/IBW - diawali 8-10 kkal/BB beberapa hari kemudian dinaikkan menjadi 25-30 kkal/BB atau Kalori pada 5–7 hari pertama sekitar 75–85% dari

target total kalori yang diperhitungkan. Pada malnutrisi pemberian kalori diawali dengan 25% kurang dari IBW, sedangkan obesitas 25% lebih dari IBW. (Maskoen, 2021)

2.2.3 Kebutuhan karbohidrat

Karbohidrat merupakan sumber bahan bakar utama bagi tubuh. Direkomendasikan bahwa sekitar 45-65% dari total kalori berasal dari karbohidrat. Jumlah harian minimum 100-150 g/hari pada orang dewasa diperlukan untuk menyediakan glukosa yang cukup ke otak. Jika dikonsumsi dalam jumlah yang tidak mencukupi, akumulasi badan keton berkembang sebagai akibat dari katabolisme lemak dan protein yang berlebihan, dan terjadi asidosis. (Siobal, Baltz and Richardson, 2021)

Karbohidrat adalah substrat preferensial untuk produksi energi, tetapi pada penyakit kritis, resistensi insulin dan hiperglikemia umum terjadi sekunder akibat stres. Penyediaan energi berbasis glukosa yang berlebihan dikaitkan dengan hiperglikemia, peningkatan produksi CO₂, peningkatan lipogenesis, peningkatan kebutuhan insulin dan tidak ada keuntungan dalam penghematan protein dibandingkan dengan penyediaan energi berbasis lipid. ('Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients - PubMed', no date). Penggunaan formula enteral khusus diabetes pada pasien ICU yang menderita Diabetes Mellitus Tipe 2 tampaknya meningkatkan profil glukosa dan mungkin memiliki dampak klinis dan ekonomi. (Han *et al.*, 2016) Hiperglikemia terkait dengan *parenteral nutrisi* (PN) yang diperkaya dalam dekstrosa membutuhkan dosis insulin yang lebih tinggi. Pemberian jumlah glukosa (PN) atau karbohidrat (EN) yang diberikan untuk pasien ICU tidak boleh melebihi 5 mg/kg/menit. (Singer *et al.*, 2019b) (Siobal, Baltz and Richardson, 2021)

2.2.4 Kebutuhan Protein

Pemberian protein yang cukup bertujuan untuk mencegah katabolisme otot dan resistensi anabolik. Pemberian protein dapat menggunakan "Rule of Thumb" 1.2-2 g/IBW, tidak dianjurkan pemberian > 2 g/kg, kecuali pada keadaan kehilangan protein bermakna melalui sistem gastrointestinal dan urin atau luka

bakar. Pada fase akut: 0.7–0.8 g/kg protein diberikan untuk mencegah penekanan proses *autophagy*.(Maskoen, 2021)

Protein dan makanan secara umum diketahui menekan autophagy, mekanisme pembersihan intraseluler yang penting. Apakah ini harus mengarah pada pencegahan keadaan defisiensi autophagy masih menjadi perdebatan.(Zanten, 2016) Baru-baru ini, sebuah penelitian retrospektif tidak menunjukkan efek negatif dari pemberian protein awal selama tinggal di ICU karena terbukti meningkatkan kelangsungan hidup 60 hari.(Bendavid *et al.*, no date)

Waktu optimal asupan protein juga tidak jelas. Sementara Weijs dkk secara retrospektif menemukan bahwa asupan protein awal 1,2 g/kg/hari pada hari keempat dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik pada pasien non-septik yang tidak makan berlebihan dan Zusman *et al.* menunjukkan keuntungan kelangsungan hidup yang signifikan untuk pemberian protein awal yang mencapai 1 g/kg/hari pada hari ketiga dibandingkan pemberian protein akhir, studi retrospektif lain menemukan bahwa jumlah protein yang lebih besar diberikan pada hari ketiga hingga lima dikaitkan dengan kematian yang lebih tinggi, sementara asupan protein yang lebih tinggi secara keseluruhan dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah.(Singer *et al.*, 2019)

2.2.5 Kebutuhan Lemak

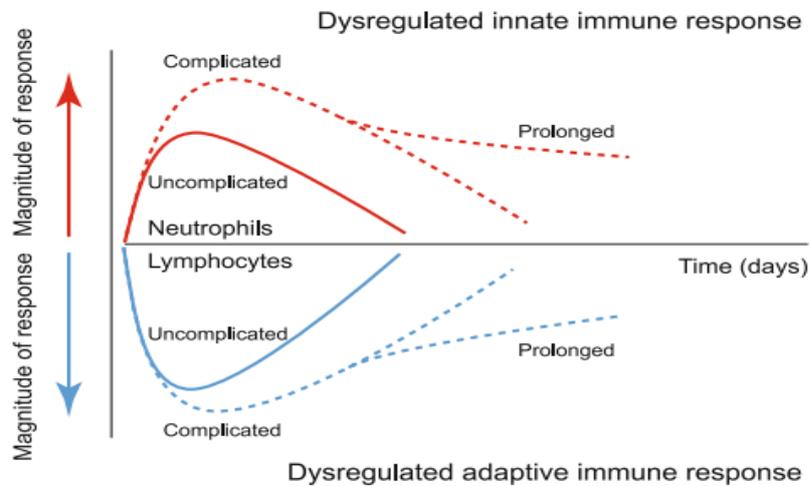
Penyerapan lemak terganggu pada penyakit kritis.('Effect of Critical Illness on Triglyceride Absorption — Monash University', no date) Metabolisme lipid dimodifikasi pada penyakit kritis dan kadar trigliserida plasma rendah dan kadar kolesterol plasma tinggi (HDL) dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup.(Green, Theilla and Singer, 2016) Rasio glukosa/lipid yang optimal telah dievaluasi dalam hal meningkatkan keseimbangan nitrogen dengan rasio tinggi yang disarankan.(Chassard *et al.*, 2005) Namun, pemberian sejumlah besar karbohidrat dan lipid dapat menyebabkan hiperglikemia dan kelainan tes fungsi hati sementara pemberian lemak tinggi dapat menyebabkan kelebihan lipid, dan terutama lemak tak jenuh hingga gangguan fungsi paru-paru dan penekanan kekebalan. Pemantauan ketat trigliserida dan tes fungsi hati dapat memandu dokter untuk rasio terbaik.(Singer *et al.*, 2019)

Pemberian lemak pada pasien kritis adalah 25-30% (tidak lebih dari 40-50% dari total energi). Ω -3 asam lemak melalui metabolit *arachidonic acid* (AA), *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docohexaenoic acid* (DHA) mempunyai efek menekan inflamasi, menekan pertumbuhan kuman, meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag dan mempercepat proses penyembuhan luka.(Maskoen, 2021)

1.3 Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)

Neutrofil adalah jenis sel pertama yang direkrut ke lokasi inflamasi. Dari sana, neutrofil dapat beralih fenotipe dan menghasilkan berbagai subpopulasi dengan fungsi sel yang berbeda. Neutrofil juga dapat berinteraksi, secara langsung, atau melalui sitokin dan kemokin, dengan sel-sel imun lain untuk memodulasi respon imun bawaan maupun respons imun adaptif.(Rosales, 2018) Neutrofil merupakan sel darah putih yang berfungsi sebagai garis pertahanan tubuh terhadap zat asing. Fungsi yang terpenting dari neutrofil dan makrofag adalah fagositosis, yaitu pencernaan seluler terhadap bahan yang mengganggu. Keadaan patologis yang

Neutrofil adalah jenis sel pertama yang direkrut ke lokasi inflamasi. Dari sana, neutrofil dapat beralih fenotipe dan menghasilkan berbagai subpopulasi dengan fungsi sel yang berbeda. Neutrofil juga dapat berinteraksi, secara langsung, atau melalui sitokin dan kemokin, dengan sel-sel imun lain untuk memodulasi respon imun bawaan maupun respons imun adaptif.(Rosales, 2018) Neutrofil merupakan sel darah putih yang berfungsi sebagai garis pertahanan tubuh terhadap zat asing. Fungsi yang terpenting dari neutrofil dan makrofag adalah fagositosis, yaitu pencernaan seluler terhadap bahan yang mengganggu. Keadaan patologis yang menyebabkan neutrofilia diantaranya infeksi akut, inflamasi, kerusakan jaringan, gangguan metabolik, dan leukemia mielositik.(Zahorec, 2021)



Gambar 4. Neutrophil-Lymphocyte Ratio mencerminkan respon imun seluler

Pada gambar 4 menggambarkan Neutrophil-Lymphocyte Ratio mencerminkan respon imun seluler, terhadap gangguan suprafisiologis sebagai interaksi antara bawaan (granulosit neutrofil – garis merah) dan sistem imun adaptif (limfosit - garis biru) mengenai respon fisiologis (penyembuhan dan pemulihan) dan respons patofisiologis (komplikasi - hiperinflamasi "badai sitokin", atau peradangan berkepanjangan atau immunosupresi berkepanjangan).(Zahorec, 2021)

Limfosit ditemukan dalam darah dan kelenjar getah bening, selain itu limfosit juga dapat ditemukan di organ limfoid seperti timus, kelenjar getah bening, limpa, dan usus buntu (pada manusia). Sel *Natural Killer* (NK), sel T dan sel B adalah berbagai bentuk limfosit. Masing-masing sel ini memainkan peran mendasar dalam fungsi sistem kekebalan tubuh. Sel-sel ini mempengaruhi respon sistem imun terhadap zat asing seperti invasi mikroorganisme, sel tumor, serta jaringan mengikuti transplantasi organ.(Orakpoghenor *et al.*, 2019) Limfosit memiliki masa hidup berminggu-minggu, bahkan bertahun-tahun, tergantung pada kebutuhan tubuh akan sel tersebut.(Zahorec, 2021)

Neutrophil to Lymphocyte Ratio adalah parameter baru yang dapat dengan mudah dihitung dari hasil hitung darah lengkap dan mencerminkan inflamasi sistemik. Namun, studi klinis menunjukkan bahwa NLR tidak hanya penanda inflamasi tetapi juga prediktor prognostik yang signifikan untuk banyak penyakit.

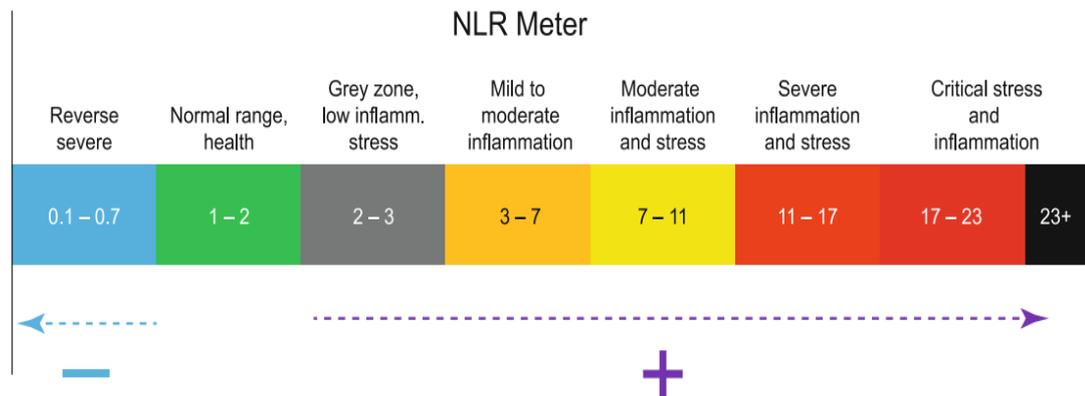
Dalam berbagai kondisi klinis yang berbeda, status nutrisi atau NLR ditemukan terkait dengan mortalitas dan prognosis yang menunjukkan bahwa NLR mungkin juga terkait dengan status gizi pasien.(Kaya *et al.*, 2019) NLR yang tinggi merupakan hasil dari peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Respon inflamasi dapat merangsang produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit.(Liu *et al.*, 2020)

Neutrophil-Lymphocyte Ratio mencerminkan intensitas reaksi inflamasi imun dan stres fisiologis terhadap penyakit. Nilai *cut-off* yang optimal untuk mengukur intensitas stres dan respon inflamasi disempurnakan sejalan dengan percobaan klinis dan pengamatan. Nilai *cut-off* adalah bilangan prima berdasarkan berbagai uji klinis. Bilangan prima *cut-off* gambar di atas hanya dimaksudkan untuk memberikan gambaran umum tentang interpretasi NLR. Zona abu-abu: peradangan laten, subklinis atau derajat rendah/stres (NLR 2.3–3.0), peradangan ringan hingga sedang (NLR 3–7), peradangan sedang dan berat, infeksi sistemik, sepsis dan SIRS (NLR 7–11), inflamasi berat, infeksi, sepsis berat dan SIRS, bakteremia (NLR 11–17), reaksi inflamasi imun kritis dan stres dengan intensitas tinggi, misalnya syok septik, trauma multipel (NLR 17-23), peradangan sistemik kritis dan stres suprafisiologis, politrauma, operasi besar, kanker stadium akhir (NLR $\geq 23+$). *Follow up* harian dari perubahan dinamis dalam NLR : peningkatan regulasi/peningkatan dikaitkan dengan memburuknya perjalanan klinis, penurunan/penurunan regulasi dikaitkan dengan perbaikan klinis dan hasil klinis yang baik.(Zahorec, 2021)

Penentuan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* berdasarkan persamaan: (Pessanha L *et al.*, 2019)

$$\text{NLR} = \frac{\text{Neutrophils (cells mm}^3\text{)}}{\text{Lymphocytes (cells mm}^3\text{)}}$$

Kriteria objektif: dinyatakan dalam skala nominal, dimana nilai *cut off point* $\text{NLR} \geq 3$ menunjukkan kemungkinan prognostik perubahan gejala klinik ringan menjadi berat



Gambar 5. NLR-meter.(Zahorec, 2021)

2.5 Hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan Mortalitas Pasien Kritis

Peradangan sistemik merupakan bagian integral dari proses penyakit pada penyakit kritis dan umumnya terkait dengan sindrom sepsis. Berbagai biomarker, termasuk protein fase akut dan sitokin, sering digunakan di ICU untuk menilai proses inflamasi yang mendasari di kedua praktek klinis dan untuk tujuan penelitian. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* adalah biomarker mudah yang tersedia yang dapat dihitung berdasarkan hitung darah lengkap. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* merupakan metode yang dapat diandalkan, cepat dan sederhana untuk mengevaluasi stress peradangan. *Neutrophil-lymphocyte Ratio* mengindikasikan respons pasien terhadap gangguan inflamasi, dengan gambaran peningkatan neutrofil sebagai respons terhadap stres, dan bila respons tersebut berlebihan akan menginduksi apoptosis limfosit. Proses apoptosis terjadi akibat adanya reseptor kematian melalui jalur mitokondria. Hal ini tampak pada pasien anak-anak dengan kegagalan multiorgan. Limfopenia berkepanjangan selama 7 hari dihubungkan dengan risiko infeksi sekunder dan risiko kematian.(Salciccioli et al., 2015)

Inflamasi sistemik pada pasien dengan penyakit kritis merupakan bagian dari proses perjalanan penyakit. Proses inflamasi memengaruhi jumlah total leukosit, terutama jumlah neutrofil, limfosit, dan monosit. Leukosit berperan

penting dalam respons inflamasi sistemik, misalnya pada infeksi berat, trauma, atau syok. Respons imun terhadap endotoksin telah ditemukan dengan adanya peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. (Saliccioli et al., 2015)

Pada penelitian kohort observasional Saliccioli, et al 2015, menyelidiki hubungan antara NLR dan mortalitas pada penyakit kritis, dengan hasil NLR yang diukur saat masuk ke ICU dikaitkan dengan mortalitas jangka pendek dan jangka panjang pada pasien dewasa yang sakit kritis, hubungan ini paling kuat pada pasien tanpa sepsis, dengan kesimpulan hasil penelitian bahwa NLR mungkin merupakan indikator berguna dari respon inflamasi pada penyakit kritis dewasa. (Saliccioli et al., 2015b) Berdasarkan penelitian Cataudella et al, 2017 menyatakan bahwa NLR dapat memperkirakan mortalitas 30 hari pasien CAP, Tidak ada kematian yang terjadi pada pasien dengan NLR kurang dari 11,12. Kematian tiga puluh hari adalah 30% pada mereka dengan NLR antara 11,12 dan 13,4 dan 50% pada mereka dengan NLR antara 13,4 dan 28,3. Semua pasien dengan NLR lebih besar dari 28,3 meninggal dalam 30 hari. (Cataudella et al., 2017)

Penelitian yang dilakukan oleh Karagoz et al, 2019 yang melakukan penelitian rasio platelet terhadap limfosit dan neutrofil terhadap limfosit sebagai prediktor kuat angka kematian dalam populasi perawatan intensif mendapatkan bahwa *Neutrophil-lymphocyte Ratio* dari subjek yang selamat dan meninggal masing-masing adalah 3,6 (0,2–31) dan 9,5 (1– 40). *Neutrophil-lymphocyte Ratio* secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang meninggal dibanding dengan yang selamat (AUC: 0,80, $p < 0,001$). (Karagoz and Yoldas, 2019)

Pada penelitian retrospektif Xuan Liu, et al 2016 menyelidiki hubungan antara NLR dan mortalitas pada pasien dengan sepsis, dengan hasil tingkat median NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal daripada yang selamat. NLR memiliki kekuatan sederhana untuk memprediksi hasil buruk, dengan kesimpulan hasil penelitian bahwa peningkatan kadar NLR secara independen terkait dengan prognosis klinis yang tidak menguntungkan pada pasien dengan sepsis. (Liu et al., 2016)

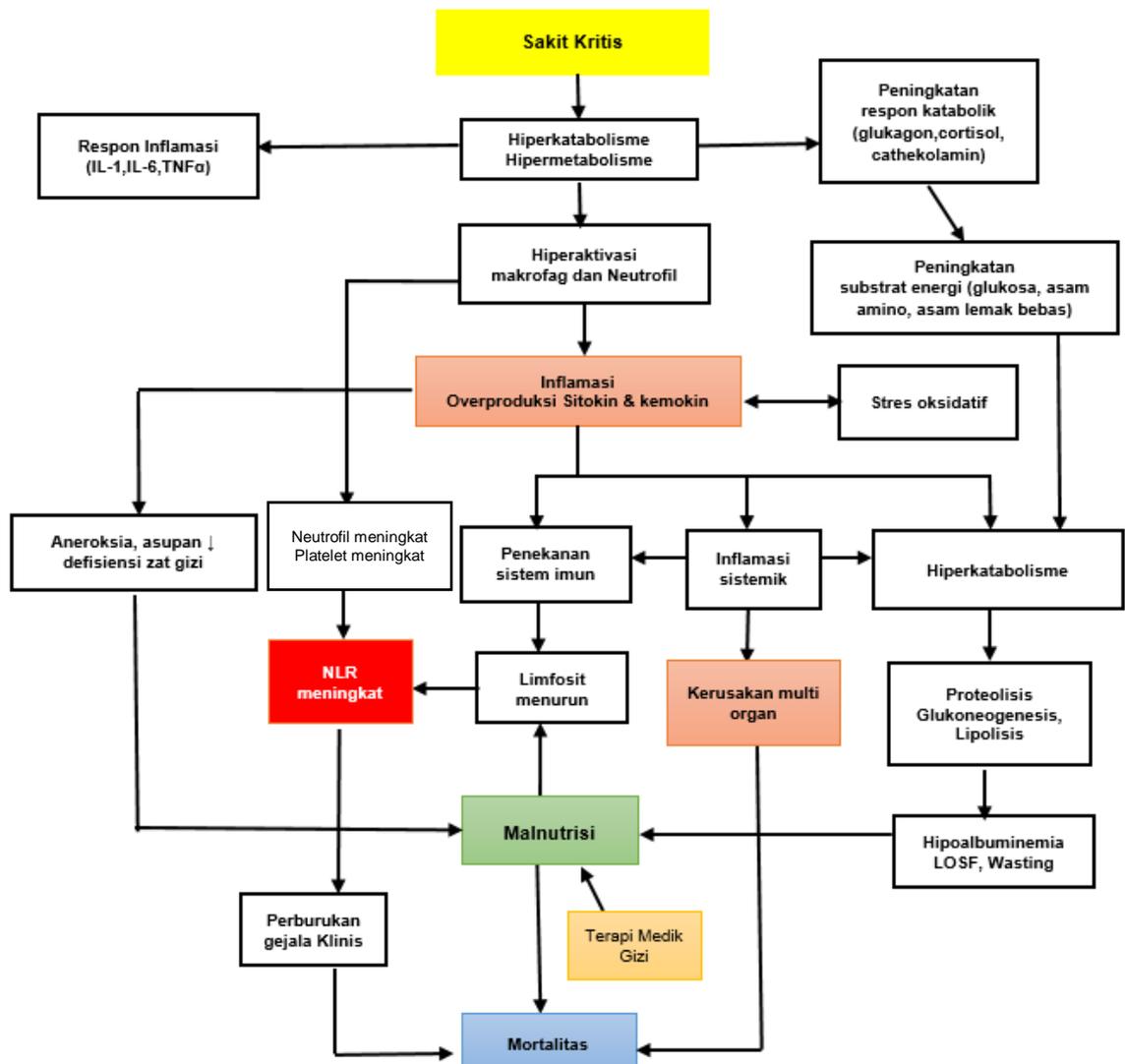
Penelitian lain analisis retrospektif Xie Wu, et al 2021, menyelidiki NLR sebagai prediktor kematian pada pasien unit perawatan intensif dengan hasil dari penanda inflamasi yang diidentifikasi dari tes darah rutin, NLR adalah prediktor

terbaik kematian ICU. kesimpulan hasil penelitian bahwa NLR abnormal tinggi atau rendah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas.(Wu et al., 2021)

BAB III

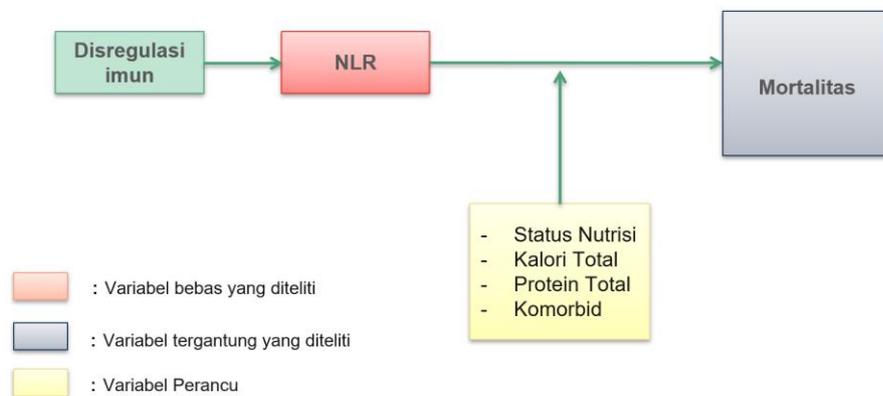
KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep penelitian

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan mortalitas pasien kritis di ruangan *intensive care unit* yang mendapat terapi medik gizi.