

TESIS
HUBUNGAN NILAI NEUTROFIL ALBUMIN RASIO DENGAN SKOR SOFA
PADA PASIEN SEPSIS

RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL ALBUMIN RATIO AND SOFA SCORE IN
SEPSIS PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh

AULIA ISTIQAMAH SOFYAN
C015192012



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2024



TESIS

**HUBUNGAN NILAI NEUTROFIL ALBUMIN RASIO DENGAN SKOR SOFA
PADA PASIEN SEPSIS**

**RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL ALBUMIN RATIO AND SOFA SCORE
IN SEPSIS PATIENTS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

AULIA ISTIQAMAH SOFYAN

C015192012

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) PROGRAM STUDI
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2024



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN NILAI NEUROFIL ALBUMIN RASIO DENGAN SKOR SOFA PADA PASIEN SEPSIS

RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL ALBUMIN RATIO AND SOFA SCORE IN SEPSIS PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh :

AULIA ISTIQAMAH SOFYAN

Nomor Pokok : C015192012

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 Juni 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

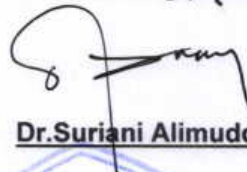
Menyetujui

Pembimbing utama



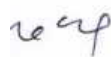
Dr. dr. Risma, Sp. PD, K-PTI
NIP. 197505172008122002

Pembimbing pendamping



Dr. Suriani Alimuddin, Sp. PD, K-AI

Ketua Program Studi Spesialis 1



skandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP
08121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aulia Istiqamah Sofyan
NIM : C015192012
Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Nilai Neutrofil Albumin Rasio dengan Skor SOFA pada pasien Sepsis” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, 24 Juni 2024

Yang Menyatakan,



dr. Aulia Istiqamah Sofyan



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, guru, dan orang tua saya selama menjalani Pendidikan dari awal masuk pendidikan hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu dalam melaksanakan pendidikan selama ini serta memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilm Penyakit Dalam, juga telah menjadi sosok guru dan orang tua yang sangat berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya serta arahan nya kepada saya.
3. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, SpAn, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit dalam.



Ir. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH selaku guru besar kami, juga mantan ketua n Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, beliau sebagai penguji tesis saya, guru serta orang tua saya yang sangat berharga

sejak awal masuk pendidikan di prodi ilmu penyakit dalam hingga saat ini, terima kasih banyak telah senantiasa banyak meluangkan waktu, tenaga, serta pikirannya untuk mendidik, memberikan banyak ilmu, mengarahkan, membimbing dan memberi nasehat serta motivasi kepada saya serta selalu memberi jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas kesediaan beliau untuk selalu dapat meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing kami baik saat

visite maupun pada saat pembacaan ilmiah di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru sekaligus orang tua yang sangat berharga yang senantiasa mengajar, membimbing dan memberikan nasihat kepada kami selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P, SpP (K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih atas kesediaannya untuk senantiasa memberikan ilmu, arahan, memotivasi dan membantu dalam mengerjakan tugas-tugas selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

7. **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.d, Sp.PD, K-HOM** selaku mantan Sekretaris Departemen Ilmu penyakit dalam dan **dr. Endy Adnan, Ph.d, Sp.PD, K-R** Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam terpilih, terimakasih atas ilmu, bimbingan dan arahnya selama saya menempuh proses pendidikan.

8. **Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM** selaku pembimbing akademik sekaligus tugas pembimbing referat 1 saya. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan ilmu, arahan kepada saya dalam menjalani didikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.



Isaini Umar SpPD, K-EMD selaku pembimbing tugas referat 1 saya. ih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan un ilmu, arahan kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program

Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

10. **Dr. dr. Risna Halim SpPD, K-PTI** selaku pembimbing utama dalam penelitian saya yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu bersedia mencurahkan waktu dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
11. **dr Suriani Alimuddin SpPD, KAI** selaku pembimbing kedua dalam penelitian saya yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu bersedia mencurahkan waktu dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
12. **dr. Sudirman Katu Sp.PD, K-PTI**, selaku penguji tesis saya. Terima kasih atas kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya.
13. **Dr. dr. A. Alfian Zainuddin, M.KM** selaku pembimbing statistik saya. Terima Kasih atas kesediaannya meluangkan banyak waktu untuk memberikan ilmu, arahan, bimbingan dan koreksi selama proses penyusunan tesis saya.
14. **dr. Wasis Udaya Sp.PD, K-Ger dan dr. Pendrik Tandean Sp.PD, KKV** selaku pembimbing pembacaan tugas Paper Nasional saya. Terima kasih atas kesediaan waktunya dalam memberikan bimbingan, arahan koreksi dan motivasi selama pembuatan tugas paper nasional saya.
15. **Dr.dr. Hasyim Kasim Sp.PD, KGH** selaku pembimbing tugas laporan kasus saya nempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih berikan motivasi, koreksi, arahan serta bimbingan untuk perbaikan dan naan tugas saya uru-guru Besar, para Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu



Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang sangat bermanfaat dan banyak membantu saya dalam memperoleh pengalaman selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam

17. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. PTN UNHAS, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina dan RSUD Maba atas segala bantuan, fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.
18. Para staf pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut banyak membantu selama saya menempuh pendidikan. Kepada Pak Udin,, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak dan Kak Asmi, saya ucapkan banyak terima kasih,
19. **Teman Angkatan Januari 2020 (KP16) sekaligus saudara saya yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat** :dr. Indra, dr. Arief, dr. Dzulfikar, dr. Rizqullah, dr. Ilham, dr. Wahyu, dr. Robi, dr. Puspa , dr. Elvira, dr. Edwinda, dr. Fitri, dr. endang, dr. Renny dr. Wulan, dr. Dian. Terima kasih untuk dapat senantiasa saling membantu, mendukung dan menguatkan dalam menjalani proses pendidikan PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam.
20. **Teman Seperjuangan di BOARD 49** : dr. Suri, dr Fransiska, dr. Indra, dr. Ilham, dr. Risqullah, dr. Ridho, dr zulfitriah, dr lutfi, dr Reza, dr Puspa, dr elvira, dr. Edwinda, dr Fitri, dr. Dian, dr, Renny, dr Rubi, dr. Ika.
21. **Teman sejawat pada peserta PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.** Terimakasih atas segala bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.



sempatan ini tidak lupa saya ingin menyampaikan terima kasih dan syukur ami saya **Vicki Ardiansyah, SE MSEI dan anak-anak saya Almeera Putri Ardiansyah dan Alneera Syakira Putri Ardiansyah** atas segala kesabaran dan pengorbanan selama saya mengikuti pendidikan.

Rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya pada kedua orang tua saya : **dr. Sofyan Syamsuddin M.Kes.** dan **Almh. dr. Adi Kuryati Dachlan Sp.A** Terima Kasih atas segala cinta kasih sayang, ilmu, jerih payah, doa, dukungan dan pengorbanan yang tanpa pamrih kepada saya, ilmu dan cita cita yang telah saya raih tidak lain adalah berkah dari semua doa doa orang tua saya

Terima kasih banyak saudara saya tercinta dan terkasih **dr Alif Reza Faizal Sofyan Sp.M dan Amirul Haq Sofyan SE** serta kerukunan keluarga besar **Tompo Tikka**, yang selalu memberikan kasih sayang, cinta serta dukungan dengan sepenuh hati serta senantiasa memberikan doanya selama menempuh masa pendidikan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan dengan lancar dan baik.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat memberi manfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan rahmatnya bagi kita semua. Amin.

Makassar, 24 Juni 2024



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Aulia Istiqamah Sofyan

ABSTRAK

Aulia Istiqamah Sofyan: **Hubungan Nilai Neutrofil Albumin Rasio dengan Skor SOFA pada Pasien Sepsis** (dibimbing oleh Risna Halim dan Suriani Alimuddin).

Latar Belakang dan Tujuan. Sepsis adalah disfungsi organ akibat disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Saat ini, terdapat beberapa parameter untuk memprediksi hasil akhir pada pasien sepsis. Baru-baru ini, rasio neutrofil terhadap albumin (NAR) dikembangkan untuk memprediksi tingkat keparahan sepsis, namun penelitiannya masih terbatas. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara NAR dan tingkat keparahan sepsis.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Sampel yang digunakan adalah pasien sepsis yang berusia ≥ 18 tahun dan diambil darahnya untuk pemeriksaan laboratorium. Sepsis didiagnosis jika skor SOFA ≥ 2 dan NAR adalah rasio jumlah neutrofil (%) dan albumin (gr/dL) berdasarkan hasil laboratorium. Data dianalisis menggunakan uji regresi logistik dan uji Chi-square.

Hasil. Terdapat 60 subjek yang memenuhi kriteria penelitian dengan 32 subjek perempuan dan usia rata-rata $54,67 \pm 14,45$ tahun. Pada penelitian ini, ditemukan bahwa pasien dengan skor SOFA ≥ 8 memiliki nilai rata-rata NAR yang lebih tinggi, yaitu 29,09. Hasil uji regresi logistik juga mendapatkan nilai OR sebesar 29,9; $p = 0,032$. Selain itu, nilai cut-off NAR untuk memprediksi skor SOFA ≥ 8 adalah 33,4 dengan sensitivitas 94% dan spesifisitas 96%.

Kesimpulan. Penelitian ini menemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan NAR dengan skor SOFA. Jumlah neutrofil yang lebih tinggi sebanding dengan

g lebih tinggi, sementara albumin yang lebih rendah sebanding dengan skor
ih tinggi.

psis, skor SOFA, rasio neutrofil terhadap albumin, NAR



ABSTRACT

Aulia Istiqamah Sofyan: **Relationship Between Neutrophil Albumin Ratio and SOFA Score in Sepsis Patients** (Supervised by Risna Halim and Suriani Alimuddin).

Background and Aim. Sepsis is organ dysfunction due to dysregulation of the body's response to infection. Currently, there are several parameters to predict outcomes in sepsis patients. Recently, neutrophil to albumin ratio (NAR) was developed to predict sepsis severity, but studies are still limited. This study was conducted to determine the relationship between NAR and sepsis severity.

Methods. This study was a cross-sectional study at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. We included sepsis patients aged ≥ 18 years and blood were taken for laboratory examination. Sepsis was diagnosed if the SOFA score was ≥ 2 and NAR was the ratio of neutrophil count (%) and albumin (gr/dL) based on laboratory results. Data were analyzed using logistic regression test and Chi-square test.

Results. There were 60 subjects who met the study criteria with 32 female subjects and a mean age of 54.67 ± 14.45 years. In this study, it was found that patients with SOFA score ≥ 8 had a higher mean NAR value, which was 29.09. The logistic regression test results also obtained an OR value of 29.9; $p = 0.032$. In addition, the cut-off value of NAR to predict SOFA score ≥ 8 was 33.4 with sensitivity of 94% and specificity of 96%.

Conclusions. This study found that there was a significant association of increased NAR with SOFA scores. A higher neutrophil count was proportional to a higher SOFA score, while



was proportional to a higher SOFA score.

sis, SOFA score, neutrophil-to-albumin ratio, NAR

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	1
DAFTAR GAMBAR.....	3
DAFTAR TABEL	4
BAB I PENDAHULUAN.....	6
I.1. Latar Belakang	6
I.2. Perumusan Masalah.....	7
I.3. Tujuan Penelitian.....	8
I.3.1. Tujuan Umum.....	8
I.3.2. Tujuan Khusus	8
I.4. Manfaat Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
II.1. Sepsis.....	9
II.1.1. Definisi.....	9
II.1.2. Etiologi.....	10
II.1.3. Patogenesis	11
II.1.4. Diagnosis.....	15
II.2. Perubahan Neutrofil pada Sepsis.....	17
II.3. Perubahan Albumin pada Sepsis	19
II.4. Rasio Neutrofil Albumin	20
II.5. Rasio Neutrofil Albumin sebagai Prediktor Severitas Sepsis.....	21
BAB III KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	23
III.1. Kerangka Teori	23
III.1.1. Definisi Konsep	24
III.1.2. Mekanisme Penelitian.....	24
III.2. METODOLOGI PENELITIAN	25



IV.1.	Desain Penelitian.....	25
IV.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	25
IV.3.	Populasi Penelitian.....	25
IV.4.	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	25
IV.4.1.	Kriteria inklusi.....	25
IV.5.	Perkiraan Besaran Sampel.....	26
IV.6.	Metode Pengambilan dan Pemeriksaan Sampel Darah.....	26
IV.7.	Etik Penelitian.....	26
IV.8.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	27
IV.10.	Alur Penelitian.....	30
BAB V HASIL PENELITIAN.....		31
V.1.	Karakteristik Subyek Penelitian.....	31
V.2.	Hubungan NAR dengan Skor SOFA pada Pasien Sepsis.....	33
V.3.	Hubungan faktor Perancu dengan Skor SOFA pada pasien Sepsis.....	34
BAB VI PEMBAHASAN.....		37
VI.1.	Karakteristik Subyek Penelitian.....	37
VI.2.	Hubungan Nilai NAR dan Skor SOFA pad Pasien Sepsis.....	37
VI.3.	Hubungan Faktor Perancu dengn Skor SOFA pada pasien Sepsis.....	39
BAB VII PENUTUP.....		40
VII.1.	Ringkasan.....	40
VII.2	Kesimpulan.....	40
VII.3.	Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....		41



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Proses inflamasi pada sepsis ²⁰	12
Gambar 2. 3. Perubahan fase proinflamatori menjadi antiinflamatori pada sepsis ²²	13
Gambar 2. 4. Tahap imunosupresi pada sepsis ³	15
Gambar 2. 5. Gangguan migrasi neutrofil pada sepsis ³⁰	19
Gambar 3. 1. Kerangka teori	24
Gambar 3. 2. Kerangka konsep	25
Gambar 4. 1. Alur penelitian	31
Gambar 5.1. Hubungan NAR dan Skor SOFA	33
Gambar 5.2 Gafik ROC NAR terhadap Skor SOFA	34



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ¹	16
Tabel 2. 2. Risiko mortalitas berdasarkan skor SOFA ²⁷	17
Tabel 5.1. Karakteristik Subyek Penelitian	31
Tabel 5.2. Perbandingan Nilai Albumin, Neutrofil, dan NAR terhadap Skor SOFA	32
Tabel 5.3. Hubungan NAR dan Skor SOFA pada pasien Sepsis	33
Tabel 5.4. Hubungan Usia dengan Skor SOFA	35
Tabel 5.5. Hubungan Jumlah Komorbid dengan Skor SOFA	35
Tabel 5.6 Hubungan jenis Komorbid dengan Skor SOFA	36



DAFTAR SINGKATAN

SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
LED	: Laju Endap Darah
CRP	: C-Reactive Protein
NAR	: Neutrophil-to-Albumin Ratio
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
MAP	: Mean Arterial Pressure
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
DAMP	: Damage-Associated Molecular Patterns
TLR	: Toll-Like Receptor
NOD	: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain
RIG	: Retinoic Acid-Inducible Gene
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinases
JAKs	: Janus Kinase
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
NF- κ B	: Nuclear Translocation of Nuclear Factor- κ B
NK	: Natural Killer
PRR	: Pattern Recognition Receptor
TNF α	: Tumor Necrosis Factor α
IL-1	: Interleukin-1
IFN-1	: Interferon Type I
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
PICS	: Inflammation/immunosuppression and Catabolism Syndrome
MDSC	: Myeloid- Derived Suppressor Cells
TGF β	: Transforming Growth Factor- β
MHC	: Major Histocompatibility Complex
HLA-DR	: Human Leukocyte Antigen D Related
PD1	: Programmed Death 1
NET	: Neutrophil Extracellular Trap
CXCR	: C-X-C Chemokine Receptor
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
VCAM-1	: Vascular Adhesion Molecule 1
ROS	: Reactive Oxygen Species
G-CSF	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
ROC	: Receiver Operating Characteristic
AUC	: Area Under the Curve



BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Sepsis adalah kondisi abnormalitas fisiologis dan biokimia sebagai respons terhadap proses infeksi yang dapat berujung pada kegagalan organ stadium akhir dan kematian. Berdasarkan *Third International Consensus (Sepsis-3)*, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi.¹ Prevalensi kasus sepsis global termasuk tinggi dengan perkiraan 49 juta kasus baru sepsis dengan 11 juta kematian setiap tahunnya, meliputi 19,7% kematian di dunia.² Meskipun perkembangan medis memberikan kemajuan dalam diagnosis dan tata laksana sepsis, sepsis tetap menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan penyakit kritis.³

Manifestasi klinis sepsis tidak spesifik dan menyerupai gejala dari infeksi itu sendiri, seperti demam, takipnea, takikardia, dan perubahan kadar leukosit. Konsensus Sepsis-3 menyatakan bahwa diagnosis sepsis ditegakkan pada pasien dengan kecurigaan atau riwayat infeksi yang menunjukkan peningkatan skor *sequential organ failure assessment (SOFA)* ≥ 2 poin secara akut.¹ Manifestasi sepsis sangat luas dari gejala ringan hingga memerlukan ventilasi dengan disfungsi organ multipel, syok sepsis, dan kematian. Identifikasi tingkat keparahan sepsis menentukan luaran pasien, di mana mortalitas pasien sepsis menjadi syok sepsis dapat meningkatkan mortalitas dari 25% menjadi 52%.⁴ Gejala klinis yang bervariasi memerlukan adanya suatu indikator tingkat keparahan sepsis untuk memprediksi prognosis. Berbagai parameter laboratorium telah diteliti sebagai kandidat *biomarker* untuk sepsis seperti hitung leukosit, laju endap darah (LED), dan *C-reactive protein (CRP)*, akan tetapi pemeriksaan-pemeriksaan tersebut memiliki sensitivitas dan spesifisitas buruk.⁵ Hipoalbuminemia (albumin $< 3,5$ gram/dL) dan tekanan darah diastolik < 52 mmHg telah teridentifikasi sebagai prediktor sepsis berat.⁶

Rasio neutrofil albumin atau *neutrophil-to-albumin ratio (NAR)* adalah *biomarker* untuk infeksi dan inflamasi sistemik yang akhir-akhir ini dikembangkan.

nemiliki peran penting dalam imunitas bawaan, di mana peningkatan kadar mencerminkan keparahan infeksi. Neutrofil imatur berlebih pada darah



perifer merupakan salah satu tanda terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) yang juga berhubungan dengan perburukan kondisi pasien pada sepsis. Pada sepsis, neutrofil mengalami disregulasi fungsi dan gangguan migrasi yang berperan pada progresi penyakit.⁷

Albumin adalah molekul protein terbanyak yang ditemukan di plasma. Albumin berperan dalam berbagai proses fisiologis seperti menjadi *buffer*, antioksidan, imunomodulator, antidotum, dan transporter dalam plasma. Albumin juga memiliki efek anti-inflamatori yang dapat menguntungkan pasien sepsis.⁸ Pada kondisi sepsis, inflamasi yang terjadi akan meningkatkan permeabilitas kapiler, sehingga terjadi ekspansi spatium interstisial yang meningkatkan volume distribusi albumin. Proses ini menyebabkan albumin keluar dari kapiler yang menimbulkan edema jaringan.⁹ Hipoalbuminemia telah teridentifikasi sebagai salah satu prediktor mortalitas pada sepsis, di mana kadar albumin $\leq 2,45$ gram/dL selama rawat inap dapat menurunkan kemungkinan hidup hingga 70,6%.¹⁰

Berdasarkan kontribusi neutrofil dan albumin terhadap proses sepsis, rasio neutrofil albumin diduga dapat memprediksi tingkat keparahan sepsis. Rasio neutrofil albumin merupakan *biomarker* yang efisien dari segi biaya dan dapat diperoleh dengan cepat dari pemeriksaan darah rutin. Rasio neutrofil albumin telah digunakan sebagai indikator prognosis penyakit gagal ginjal akut, syok kardiogenik, dan kanker..penelitian oleh Gong et al menemukan bahwa NAR yang tinggi meningkatkan risiko mortalitas dalam 30 hari, 90 hari, dan 1 tahun pada pasien sepsis. Penelitian yang menganalisis hubungan NAR dengan tingkat keparahan sepsis hingga saat ini masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan NAR dengan tingkat keparahan sepsis, agar dapat menjadi *biomarker* efektif dan efisien dalam memprediksi tingkat keparahan dan luaran pasien sepsis.

I.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:



apa hubungan antara rasio neutrofil albumin dengan Skor SOFA pada sepsis?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara neutrofil albumin rasio dengan Skor SOFA pada pasien sepsis.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui presentase neutrophil pasien sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
2. Mengetahui kadar albumin serum pada pasien sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
3. Menganalisis hubungan antara tingkat neutrofil albumin rasio dengan Skor SOFA pada pasien sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Praktis

Memberikan informasi bahwa nilai rasio neutrophil albumin dapat berperan dalam menilai Skor SOFA pada pasien sepsis sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam tatalaksana sepsis

I.4.2 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan ilmiah dan memberikan informasi mengenai hubungan antara rasio neutrofil albumin dengan Skor SOFA pada pasien sepsis agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Sepsis

II.1.1. Definisi

Definisi sepsis berdasarkan *Third International Consensus* (Sepsis-3) yaitu disfungsi organ yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi, menekankan pada pentingnya peran respons imun bawaan dan adaptif dalam perkembangan klinis sepsis. Pada awalnya, sepsis didefinisikan sebagai *systemic inflammatory response* (SIRS) yang minimal memenuhi dua kriteria yang terdiri dari suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$, detak jantung >90 kali per menit, laju napas >20 kali per menit atau tekanan parsial CO_2 <32 mmHg, dan hitung lekosit $>12.000/\text{mL}$ atau $<4000/\text{mL}$ atau leukosit imatur $>10\%$.¹² Bertambahnya wawasan mengenai mekanisme imunologi dan patofisiologi sepsis dalam tiga dekade terakhir meningkatkan pengertian mengenai sepsis. Berdasarkan Sepsis-3, sepsis didiagnosis pada pasien dengan kecurigaan atau riwayat infeksi yang menunjukkan peningkatan skor *sequential organ failure assessment* (SOFA) ≥ 2 poin secara akut. Secara keseluruhan, sepsis adalah disfungsi organ mengancam jiwa yang ditandai dengan adanya disfungsi organ dan infeksi.¹

Disfungsi organ didefinisikan sebagai peningkatan skor SOFA sebanyak ≥ 2 poin. Infeksi adalah invasi organisme pada jaringan steril yang menghasilkan patologi infeksius. Infeksi dapat menjadi bakteremia yang ditandai dengan adanya bakteri viabel dalam darah. Baik infeksi dan bakteremia tergolong dalam sepsis dini, yang apabila tidak tertangani dapat berkembang menjadi syok sepsis. Syok sepsis adalah sepsis dengan abnormalitas sirkulasi, seluler, dan metabolik yang menyebabkan syok distributif dan berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi. Kriteria klinis syok sepsis yaitu pasien yang memenuhi kriteria sepsis dan membutuhkan vasopresor untuk menjaga *mean arterial pressure* (MAP) ≥ 65 mmHg dan memiliki kadar laktat >2 mmol/L (18 mmHg/dL) meskipun sudah mendapatkan resusitasi cairan.¹



II.1.2. Etiologi

Bakteri adalah patogen dominan pada sepsis, dengan jenis organisme bervariasi bergantung pada lokasi geografis, waktu, dan organ target. Bakteri Gram positif merupakan patogen yang paling sering ditemukan pada sepsis, namun bakteri Gram negatif juga terkadang ditemukan. Insidensi sepsis fungal juga meningkat dalam beberapa dekade terakhir, namun masih jarang dibandingkan sepsis bakterial. Pada separuh kejadian sepsis, kultur darah menunjukkan hasil negatif yang menandakan bahwa organisme tidak teridentifikasi. Adanya infeksi virus seperti influenza A dan B, *respiratory syncytial virus*, *coronavirus*, virus parainfluenza, adenovirus, enterovirus, dan rhinovirus juga dapat menyebabkan sepsis.¹³

Patogen yang umum menyebabkan sepsis adalah *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*. Studi di Jepang menemukan bahwa patogen kausal sepsis tersering adalah *Escherichia coli* (21,5%) dan *Klebsiella pneumoniae* (9,0%). Jenis bakteri bergantung pada organ infeksi, yaitu bakteri Gram positif merupakan patogen dominan pada infeksi tulang/jaringan lunak (55,7%) dan kardiovaskular (52,6%), sementara bakteri Gram negatif merupakan patogen dominan pada infeksi abdomen (38,4%) dan saluran kemih (72,0%).¹⁴ Untuk sepsis fungal, 17% dari seluruh kasus sepsis disebabkan oleh spesies *Candida* dan 3% disebabkan oleh *Aspergillus*.¹⁵

Terdapat beberapa kelompok populasi yang tergolong rentan sepsis, yaitu usia sangat muda (<1 tahun) atau lanjut usia (>75 tahun), hamil, memiliki sistem imun disfungsi akibat penyakit atau pengobatan seperti kanker, menjalani kemoterapi, penyakit metabolik, *sickle cell disease*, steroid jangka panjang, dan obat immunosupresan. Risiko sepsis juga tinggi pada individu pasca operasi invasif dalam 6 minggu terakhir, gangguan integritas sawar kulit (luka, melepuh, infeksi), penyalahgunaan obat-obatan intravena, dan individu dengan kateter.¹⁶

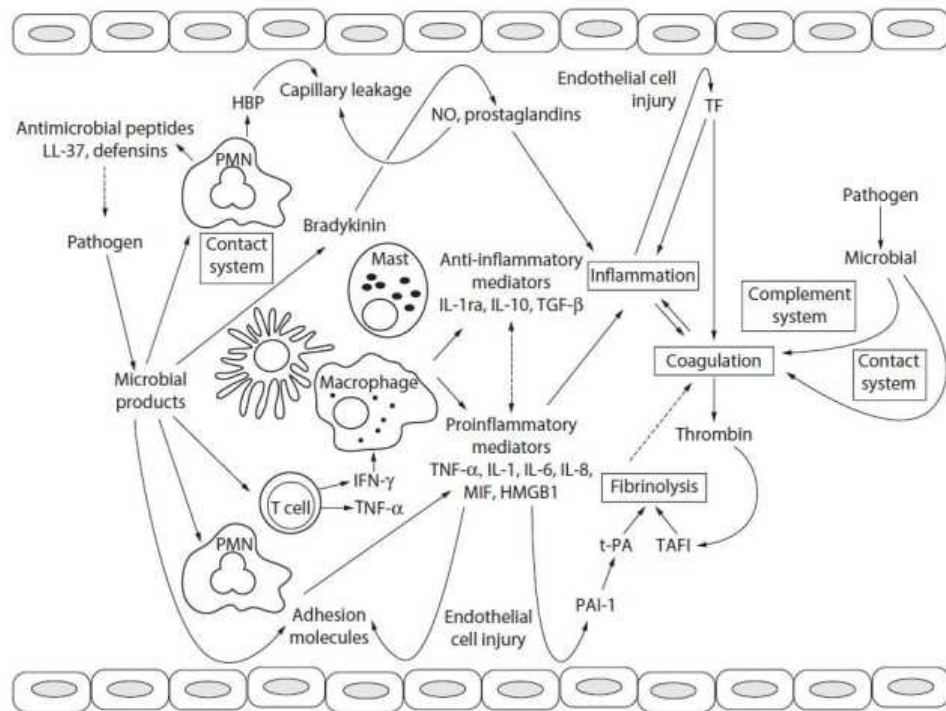


II.1.3. Patogenesis

Terjadinya sindrom sepsis bergantung pada aktivasi respons imun bawaan. Sistem imun bawaan memiliki peran langsung terhadap progresi sepsis dan krusial dalam aktivasi dan modulasi respons imun adaptif spesifik antigen yang akan muncul kemudian. Sepsis terjadi ketika pelepasan mediator proinflamasi sebagai respons terhadap infeksi melebihi kemampuan lokal, sehingga respons imun menjadi tergeneralisir. Proses sepsis memunculkan reaksi bifasik dalam tubuh yaitu imun hiperresponsif diikuti oleh imun hiporesponsif karena kelelahan. Hampir seluruh kematian terjadi pada tahap hiporesponsif karena sistem imun tidak dapat melawan infeksi sekunder. Akan tetapi, tahap hiperresponsif menyebabkan koagulopati dan kebocoran endotel vaskular yang berujung pada kegagalan organ.¹⁹

Sistem imun bawaan pada sepsis mengalami gangguan yang dicirikan dengan dua karakteristik, yang pertama yaitu sepsis diinisiasi oleh pengenalan mikroba dan sinyal endogen secara bersamaan oleh sistem komplemen dan reseptor permukaan sel yang berperan dalam pengikatan molekul *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) atau *damage-associated molecular patterns* (DAMP) terhadap komplemen, *toll-like receptor* (TLR), reseptor menyerupai *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD), reseptor *retinoic acid-inducible gene* (RIG), dan reseptor lektin akan menginduksi pensinyalan intraseluler kompleks dengan aktivitas komplementer berlebih. Yang kedua, terjadi aktivasi jalur pensinyalan yang akan mengaktifasi ekspresi beberapa kelas gen yang terlibat dalam inflamasi, imunitas adaptif, dan metabolisme sel. Pengenalan komponen bakteri, virus, fungi, dan produk kerusakan jaringan akan menyebabkan rekrutmen mediator proinflamasi yang memfosforilasi *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), Janus kinase (JAKs), *signal transducers and activators of transcription* (STAT), dan *nuclear translocation of nuclear factor- κ B* (NF- κ B) (Gambar 2.1).³





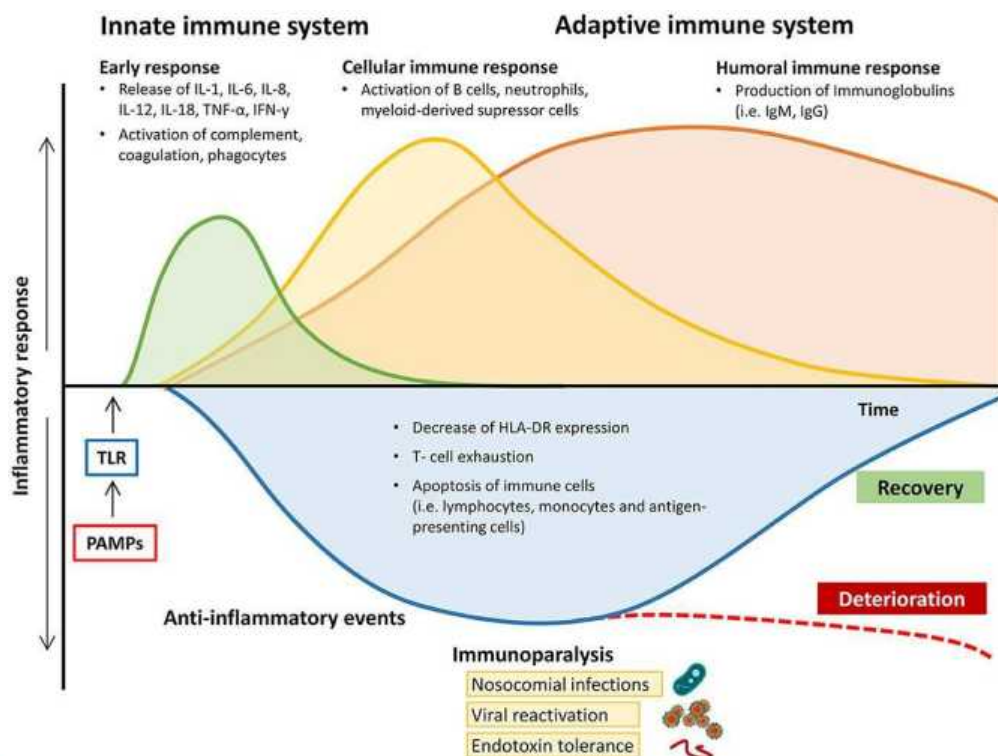
Gambar 2. 1. Proses inflamasi pada sepsis²⁰

Langkah pertama dalam inisiasi respons tubuh terhadap patogen adalah aktivasi sel imun bawaan yang terdiri dari makrofag, monosit, neutrofil, dan sel *natural killer* (NK). Aktivasi sistem imun bawaan terjadi melalui pengikatan PAMP seperti endotoksin bakteri dan β -glukan fungi dengan *pattern recognition receptor* (PRR) spesifik pada sel. Mekanisme lainnya yaitu melalui pengikatan DAMP berupa material intrasel atau molekul yang dilepaskan dari sel yang rusak. Baik PAMP dan DAMP akan terikat dengan reseptor spesifik pada monosit dan makrofag seperti TLR, reseptor leptin tipe C, reseptor *NOD-like*, dan reseptor *RIG-1-like*. Ikatan ini mengaktifasi transduksi sinyal intrasel yang menyebabkan transkripsi dan pelepasan sitokin proinflamatori *tumor necrosis factor α* (TNF α), interleukin (IL)-1, dan IL-6. Beberapa reseptor seperti reseptor *NOD-like* dapat beragregasi menjadi kompleks protein lebih besar yang disebut sebagai inflamasom dan terlibat dalam produksi sitokin krusial seperti IL-1 β , IL-18, dan caspase yang terlibat dalam apoptosis.

proinflamasi akan memicu aktivasi dan proliferasi leukosit, sistem imun, peningkatan molekul adhesi endotel dan kemokin, produksi faktor 1, dan induksi reaktan hepatik fase akut.²¹



Translokasi nuklear NF- κ B menginduksi ekspresi berbagai gen aktivasi dini sitokin proinflamasi TNF α , IL-1, I-12, IL-18, dan interferon tipe I (IFN-1). Sitokin-sitokin tersebut menginisiasi kaskade sitokin dan kemokin inflamatori lainnya, serta polarisasi dan supresi komponen imunitas adaptif. Aktivasi kaskade inflamasi dimulai dalam beberapa menit setelah pengenalan oleh PAMP dan DAMP. Aktivasi reseptor imun bawaan, komplemen, dan/atau sitokin proinflamasi akan meningkatkan ekspresi selektin dan molekul adhesi, berdampak pada koagulasi dan endotel. Spektrum gangguan koagulasi dapat bervariasi dari trombositopenia ringan hingga *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Hiperkoagulabilitas pada sepsis akibat pelepasan faktor jaringan dari endotel yang mengalami kerusakan, menyebabkan aktivasi sistem kaskade koagulasi berupa produksi thrombin, aktivasi trombosit, dan pembentukan gumpalan platelet-fibrin. Antikoagulan protein C dan antithrombin juga mengalami penurunan yang memperberat proses koagulasi. Thrombus-thrombus mikro tersebut dapat menyebabkan gangguan perfusi lokal yang berujung pada hipoksia jaringan dan kegagalan organ.^{3,21}

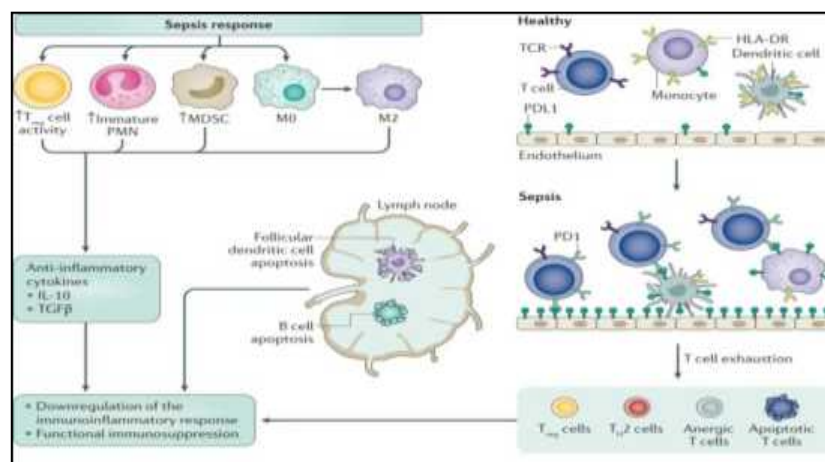


Gambar 2. 2. Perubahan fase proinflamatori menjadi antiinflamatori pada sepsis²²



Tahap inflamatori pada sepsis dapat berlangsung selama beberapa jam hingga hari, tergantung tingkat kerusakan yang dihasilkan. Mortalitas sepsis awal memuncak pada hari ketiga hingga kelima. Apabila pasien berhasil melewati tahap inflamatori, supresi imun akan terjadi setelahnya selama beberapa hari akibat kelelahan molekul proinflamatori. Pada tahap ini, dimulai pensinyalan fenotipe anti-inflamatori. Pada hari ke-20 hingga ke-30 setelah onset sepsis, kematian dari infeksi sekunder memuncak akibat infeksi bakteri oportunistik dan flora normal yang umumnya tidak dapat menginfeksi individu sehat (Gambar 2.2).²³

Tahap proinflamatori akan digantikan oleh supresi imun dalam jangka waktu lama (Gambar 2.3). Penurunan jumlah sel T terjadi diakibatkan oleh apoptosis dan penurunan respons sitokin proinflamatori. Pada tahap ini, pasien akan rentan terhadap infeksi bakteri nosokomial, patogen oportunistik, dan reaktivasi virus. Pasien yang melewati tahap proinflamasi akan menunjukkan inflamasi kronis dan supresi imun yang disebut sebagai *inflammation/immunosuppression and catabolism syndrome* (PICS), dicirikan oleh peningkatan konsentrasi protein reaktif C, neutrofilia, dan sel myeloid imatur. Respons imunitas adaptif terhadap sepsis yaitu limfopenia, fenotipe neutrofil imatur, hilangnya produksi sitokin inflamatori dan presentasi antigen, serta peningkatan *neutrophil-like myeloid- derived suppressor cells* (MDSC) pada sirkulasi.³



Gambar 2. 3. Tahap immunosupresi pada sepsis



Neutrofil dan MDSC mensekresikan sitokin anti-inflamatori multipel seperti IL-10 dan *transforming growth factor-β* (TGFβ) yang menekan fungsi imun. Sepsis juga menyebabkan hilangnya ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II yaitu *human leukocyte antigen D related* (HLA-DR). Hilangnya HLA-DR telah berhubungan dengan penurunan responsifitas sistem imun. Terjadi peningkatan ekspresi *programmed death 1* (PD1) yang menekan fungsi sel T. Kombinasi antara peningkatan PD1 bersamaan dengan penurunan molekul MHC kelas II dan peningkatan sitokin antiinflamatori akan meningkatkan supresi sel T regulatori dan kurangnya reaktivitas sel T (anergi sel T). Mekanisme ini dapat menimbulkan hipersensitivitas pada pasien sepsis.³

II.1.4. Diagnosis

Berdasarkan konsensus Sepsis-3, diagnosis sepsis ditegakkan apabila terdapat kecurigaan atau riwayat infeksi dan peningkatan akut skor SOFA sebanyak ≥ 2 poin. Skor SOFA digunakan untuk memprediksi risiko mortalitas pada pasien. Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium dan data klinis dari enam sistem organ (Tabel 2.1).¹

Tabel 2. 1. *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score*¹

Sistem Organ	Skor SOFA				
	0	1	2	3	4
Pernapasan, PaO ₂ /F _{O₂} , mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) dengan bantuan pernapasan	< 100 (13,3) dengan bantuan pernapasan
Koagulasi, Platelet, $\times 10^3/\text{mm}^3$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepar, Bilirubin, mg/dL	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	$> 12,0$
Kardiovaskular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 atau dobutamin (dalam dosis berapapun)	Dopamin 5,1-15 atau epinephrine $\leq 0,1$ atau norepinephrine $\leq 0,1$	Dopamin > 15 atau epinephrine $> 0,1$ atau norepinephrine $> 0,1$
Sistem Saraf Pusat, Skor Glasgow Coma Scale (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal, Kreatinin, mg/dL, urine output, mL/hari	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9, < 500	$> 5,0$, < 200

Keterangan: Dosis katekolamin $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ selama paling tidak 1 jam. F_{O₂}: fraksi oksigen inspirasi; MAP: mean arterial pressure; PaO₂: tekanan parsial oksigen; Skor total berkisar antara 0-24



Skor SOFA umumnya digunakan untuk pasien dengan penyakit kritis yang dirawat di *intensive care unit* (ICU), dengan tujuan menentukan tingkat disfungsi organ dan risiko mortalitas (Tabel 2.2). Skor SOFA diperhitungkan pada admisi dan setiap 24 jam selama perawatan. Skor SOFA >9 memiliki sensitivitas 65,8% dan spesifisitas 75,5% dalam memprediksi mortalitas selama perawatan di rumah sakit, sehingga SOFA tergolong memiliki sensitivitas tinggi dan kemampuan diskriminatif tinggi untuk memprediksi mortalitas.²⁶

Tabel 2. 2. Risiko mortalitas berdasarkan skor SOFA²⁷

Skor SOFA	Risiko mortalitas untuk skor awal	Risiko mortalitas untuk skor tertinggi
0-1	0,0%	0,0%
2-3	6,4%	1,5%
4-5	20,2%	6,7%
6-7	21,5%	18,2%
8-9	33,3%	26,3%
10-11	50,0%	45,8%
12-14	95,2%	80,0%
>14	95,2%	89,7%

Pedoman Sepsis-3 merekomendasikan penggunaan skor *quick* SOFA (qSOFA) sebagai skrining klinis pasien berisiko sepsis yang dapat digunakan secara cepat. Skor qSOFA mudah dihitung karena hanya terdiri dari tiga komponen saja yang mudah diidentifikasi, yaitu laju napas ≥ 22 kali per menit, perubahan status mental, dan tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg. Skor qSOFA dapat memprediksi mortalitas namun tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis sepsis. Adanya skor qSOFA positif sebaiknya menjadi indikasi untuk memeriksa disfungsi organ.



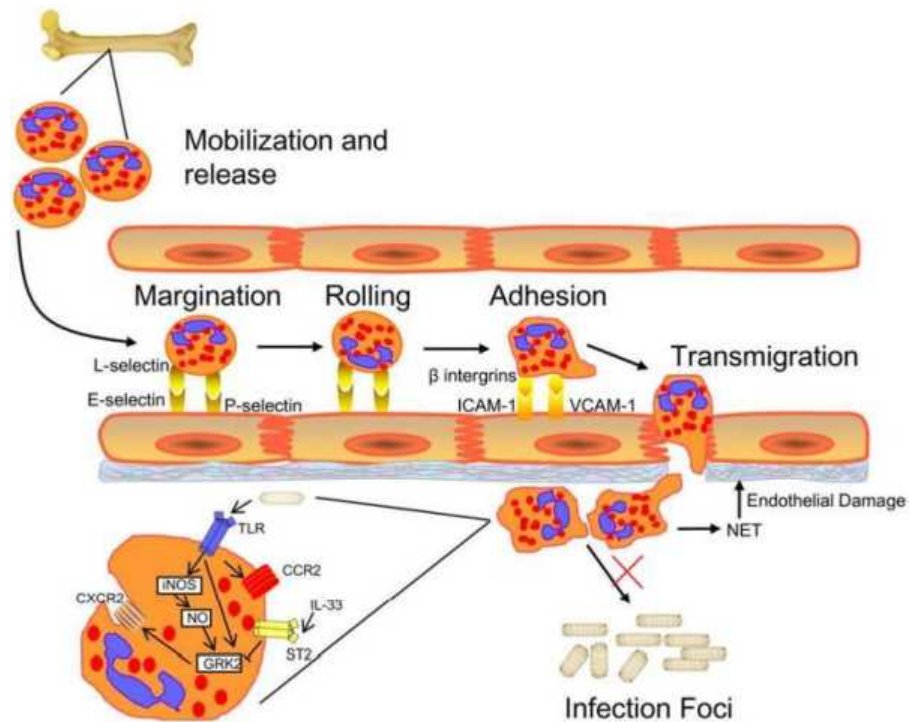
II.2. Perubahan Neutrofil pada Sepsis

Neutrofil adalah salah satu bagian dari sistem imun yang banyak ditemukan di bagian perifer, sebagai garis pertahanan pertama terhadap patogen infeksius. Infeksi mikroba menyebabkan pembentukan granulosit di sumsum tulang yang kemudian dilepaskan dalam bentuk matur dan imatur ke darah perifer. Neutrofil imatur yang berlebihan di perifer merupakan ciri khas sindrom respons inflamasi sistemik, dan juga terkait dengan perburukan klinis pada pasien dengan sepsis. Migrasi neutrofil yang terganggu ke lokasi infeksi, disregulasi fungsi neutrofil, serta adanya *neutrophil extracellular trap* (NET) yang berkepanjangan dalam pembuluh darah atau jaringan telah diidentifikasi selama proses sepsis dan berperan dalam perkembangan penyakit sepsis.²⁹

Migrasi neutrofil ke lokasi infeksi merupakan salah satu komponen antimikroba esensial. Pada sepsis, seluruh proses yang terlibat dalam migrasi neutrofil mengalami gangguan, dimulai dari mobilisasi dan pelepasan neutrofil dari sumsum tulang, migrasi adhesi, hingga transmigrasi. Pelepasan neutrofil ke darah perifer dikontrol oleh *C-X-C chemokine receptor* (CXCR) 4 yang berinteraksi dengan CXCL12. Selama proses sepsis, terjadi penurunan CXCL12, yang berakibat pada peningkatan pelepasan neutrofil ke darah perifer. Setelah neutrofil berada di darah perifer, neutrofil akan mengalami deformasi agar perguliran terjadi secara efektif, didukung oleh ekspresi integrin untuk adhesi pada endotel vaskular sehingga terjadi marginasi. Adanya produk bakterial meningkatkan ekspresi integrin $\beta 1$ dan $\beta 2$ pada neutrofil selama sepsis serta meningkatkan ekspresi profil molekul adhesi *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) dan *vascular adhesion molecule 1* (VCAM-1), sehingga adhesi neutrofil dengan endotel lebih kuat dibandingkan pada proses fisiologis. Stimulasi mediator proinflamatori TNF α juga memicu akumulasi F-aktin di bawah membran sel, mengakibatkan deformabilitas menurun. Akhirnya, penurunan kemampuan deformabilitas dan peningkatan adhesi dengan endotel



memfasilitasi retensi neutrofil pada kompartemen vaskular, yang berujung pada marginasinya di endotel vaskular dan iskemia jaringan (Gambar 2.4).³⁰



Gambar 2. 4. Gangguan migrasi neutrofil pada sepsis³⁰

Fungsi antimikroba neutrofil dilakukan melalui fagositosis dan pembunuhan patogen di dalam fagolisosom. Pengenalan patogen oleh neutrofil dilakukan dengan pengikatan patogen dengan TLR di neutrofil, yang kemudian akan mensinyalkan pelepasan peptida antimikroba, sitokin proinflamatori, kemokin, dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Gangguan aktivitas antimikroba neutrofil pada sepsis dimulai dari aktivasi TLR berulang yang menyebabkan toleransi jalur pensinyalan TLR, sehingga TLR mengalami inhibisi selama perjalanan penyakit sepsis. Terdapat ekspresi molekul inhibitor NF κ B yang meningkat selama sepsis. Gabungan dari seluruh perubahan ini mengubah pensinyalan TLR dan memperberat hiporesponsivitas neutrofil yang dapat memicu fase imunosupresi pada sepsis.³¹

Kapasitas oksidasi dan fagositosis oleh neutrofil juga mengalami gangguan selama sepsis. Kluster gen modulasi imun, inflamatori, dan produksi ROS mengalami supresi pada sepsis. Aktivitas kinase yang bertanggung jawab dalam pensinyalan fungsi neutrofil juga mengalami gangguan. Neutrofil mengalami asidifikasi fagosom yang menyebabkan abnormalitas proses fagositosis. Hal ini disebabkan oleh stimulus eksternal berupa mediator yang diekspresikan oleh sel-sel dan faktor proinflamatori mengganggu fagositosis oleh neutrofil melalui



pembatasan opsonisasi yang dimediasi komplemen.³²

Neutrofil adalah sel imun terbanyak dalam darah perifer dengan waktu paruh hidup yang singkat. Akan tetapi, setelah neutrofil berhasil menginfiltrasi jaringan, produksi sitokin dan faktor lainnya oleh jaringan dapat mengurangi apoptosis neutrofil dan memperpanjang usia neutrofil hingga waktu yang tidak ditentukan. Perpanjangan usia neutrofil meningkatkan kemungkinan perubahan fenotipe dan fungsional yang mengganggu homeostasis sistem imunitas tubuh. Selain itu, ekspresi *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) di sumsum tulang juga meningkat pada sepsis, yang meningkatkan mobilisasi neutrofil imatur dari sumsum tulang ke darah perifer.^{33,34}

II.3. Perubahan Albumin pada Sepsis

Albumin adalah protein terbanyak yang ditemukan di sirkulasi dan meliputi 50% dari total protein plasma, dengan batas normal 3,5–5,0 g/dL. Albumin serum berperan untuk mengurangi trombosis dan berbagai fungsi fisiologis lainnya seperti penghambatan agregasi trombosit, antioksidan, menjaga stabilitas endotel, anti-inflamasi, dan perantara molekul serta obat-obatan. Hipoalbuminemia dapat ditemukan pada 70-80% pasien sepsis. Hipoalbuminemia telah teridentifikasi sebagai salah satu prediktor mortalitas pada sepsis, di mana kadar albumin $\leq 2,45$ gram/dL selama rawat inap dapat menurunkan kemungkinan hidup hingga 70,6%.¹⁰ Kadar albumin yang rendah merupakan prediktor mortalitas poten pada pasien sepsis berusia lanjut dan menjadi *biomarker* menjanjikan untuk menilai prognosis sepsis.³⁵

Mekanisme hipoalbuminemia selama sepsis dapat berupa: (1) sepsis menyebabkan kebocoran kapiler, sehingga albumin masuk ke cairan interstitial; (2) sepsis meningkatkan katabolisme pada pasien sehingga albumin terdekomposisi; dan (3) faktor inflamasi penyebab sepsis menurunkan fungsi sintesis albumin di hepar.³⁶ Peningkatan faktor inflamasi sistemik pada sepsis merusak fungsi endotel vaskular, sehingga meningkatkan permeabilitas pembuluh kapiler. Albumin akan bocor ke bagian luar pembuluh darah dan menghasilkan hipoalbuminemia yang berhubungan dengan prognosis buruk. Selain itu, peningkatan kadar sitokin dapat memengaruhi sintesis dan katabolisme albumin, serta menurunkan konsentrasi albumin plasma.



Inflamasi sepsis juga merusak fungsi ginjal di mana terjadi proteinuria melalui peningkatan infiltrasi glomerulus dan memperberat kebocoran albumin. Selain itu, fungsi gastrointestinal juga mengalami gangguan parsial yang memengaruhi penyerapan nutrisi dan menyebabkan malnutrisi. Secara keseluruhan, kadar albumin serum pada sepsis mungkin merupakan indikator respon inflamasi, kebocoran kapiler dan disfungsi organ, yang berhubungan dengan peran prognostik albumin plasma pada pasien sepsis.³⁷

II.4. Rasio Neutrofil Albumin

Rasio neutrofil albumin atau *neutrophil-to-albumin ratio* (NAR) adalah *biomarker* untuk infeksi dan inflamasi sistemik yang berkembang dalam beberapa tahun terakhir. Rasio neutrofil albumin memiliki potensi untuk menjadi *biomarker* dalam memprediksi inflamasi sistemik dan tingkat keparahan penyakit.³⁸ Rasio neutrofil albumin merupakan *biomarker* yang efisien dari segi biaya dan dapat diperoleh dengan cepat dari pemeriksaan darah rutin. Dasar dari penggunaan *biomarker* ini adalah peningkatan kadar neutrofil telah ditemukan berhubungan dengan tingkat keparahan sepsis dan penyakit inflamatori lainnya. Pada penyakit inflamasi sistemik, terjadi vasodilatasi yang menyebabkan kebocoran albumin plasma. Hipoalbuminemia berkorelasi dengan inflamasi sistemik berat dan kegagalan organ. Oleh karena itu, rasio neutrofil dan albumin diduga dapat memprediksi tingkat keparahan, mortalitas, dan penyakit dengan inflamasi sistemik.¹¹

Rasio neutrofil albumin telah digunakan sebagai indikator prognosis penyakit gagal ginjal akut, syok kardiogenik, dan kanker. Pada syok kardiogenik, NAR berkorelasi positif dengan mortalitas 30 hari, 90 hari, dan 365 hari secara signifikan. Tingkat NAR 23,54-27,86 berisiko 1,71 kali lipat dan >27,86 berisiko 1,93 kali lipat untuk mengalami mortalitas dalam 90 hari. Rasio neutrofil albumin juga menunjukkan nilai prognostik pada mortalitas 90 hari dibandingkan neutrofil saja atau albumin saja.³⁹ Pada retinopati diabetika, hubungan antara nilai NAR dan kejadian retinopati berbanding lurus positif. Rasio neutrofil albumin merupakan faktor risiko independen untuk retinopati diabetika, di mana nilai NAR yang tinggi berisiko 1,18 kali lipat untuk i retinopati dibandingkan nilai NAR rendah.⁴⁰



da kasus gagal jantung, NAR merupakan faktor independen terhadap 30 hari. Nilai NAR pada tertel tengah berhubungan 1,27 kali dan nilai NAR atas berisiko 2,29 kali terhadap mortalitas 30 hari, meskipun telah

dilakukan penyesuaian terhadap variabel klinis dan demografi.⁴¹ Selain penyakit jantung, NAR juga dapat memprediksi kejadian infeksi sesudah stroke, di mana NAR >1,64 memiliki sensitivitas 90,2% dan spesifisitas 55,8% untuk menentukan mortalitas.⁴² Rasio neutrofil albumin juga berhubungan dengan keganasan. Penelitian nilai NAR terhadap stadium *non-small cell lung cancer* menemukan bahwa NAR lebih tinggi pada kanker paru stadium lanjut dibandingkan stadium dini secara signifikan, sehingga dapat digunakan dalam memprediksi stadium *non-small cell lung cancer*.³⁸

II.5. Rasio Neutrofil Albumin sebagai Prediktor Severitas Sepsis

Penelitian yang menganalisis hubungan rasio neutrofil albumin dengan tingkat keparahan sepsis masih terbatas. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan hubungan NAR terhadap mortalitas pada sepsis. Hu *et al.* membagi NAR menjadi tiga tertile, yaitu tertile 1 (<2,75), tertile 2 (2,75-3,37), dan tertile 3 (>3,37). Ditemukan bahwa nilai NAR pada tertile yang lebih tinggi lebih berisiko signifikan terhadap mortalitas 28 hari dibandingkan tertile yang lebih rendah, di mana tertile 2 berisiko 1,42 kali lipat dibandingkan tertile 1 untuk mortalitas 28 hari (95%CI 1,06-1,90) dan tertile 3 berisiko 1,35 kali lipat dibandingkan tertile 1 untuk mortalitas 28 hari (95%CI 1,00-1,82). Nilai NAR merupakan prediktor mortalitas independen setelah dilakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, merokok, dan minuman keras. Pasien dengan nilai NAR yang tinggi memiliki probabilitas hidup yang lebih rendah dibandingkan NAR rendah.⁴³

Gong *et al.* meneliti nilai prognostik NAR terhadap mortalitas keseluruhan pada pasien dengan sepsis berat atau syok sepsis. Sama seperti dengan penelitian Huet *et al.*, pasien dikelompokkan berdasarkan nilai NAR menjadi tiga tertile, yaitu tertile 1 (<24,4), tertile 2 (24,5-31,3), dan tertile 3 (\geq 31,4). Setelah dilakukan penyesuaian untuk usia, etnis, dan jenis kelamin, NAR tetap berhubungan signifikan dengan risiko mortalitas 30 hari, 90 hari, dan 365 hari pada pasien kritis dengan sepsis berat atau syok sepsis. Penyesuaian terhadap faktor perancu tetap menunjukkan signifikansi NAR sebagai prediktor mortalitas, di mana NAR tertile 3 berisiko 1,29 kali lipat terhadap mortalitas

terhadap tertile 1 (95%CI 1,04-1,61).¹¹

Hasil bertentangan dilaporkan oleh Gharebaghi *et al.* yang meneliti rasio neutrofil albumin sebagai prediktor mortalitas pada sepsis. Ditemukan bahwa nilai

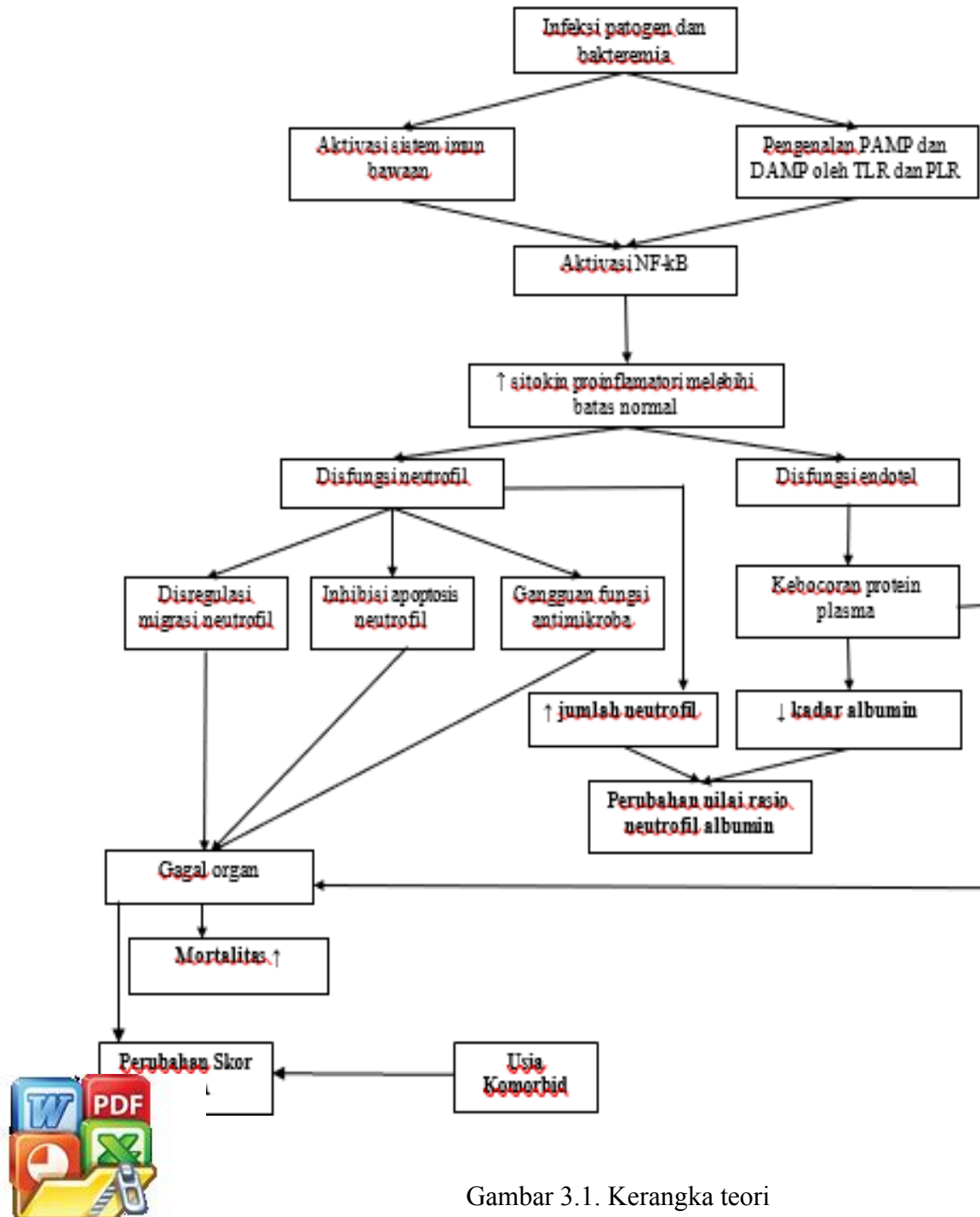


NAR lebih tinggi pada pasien sepsis yang meninggal dunia dibandingkan yang bertahan hidup, akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna signifikan secara statistik. Hal ini mungkin disebabkan oleh persentase neutrofil, durasi ventilasi mekanis, dan jangka waktu rawat inap lebih tinggi secara signifikan pada pasien meninggal dunia sehingga menjadi faktor perancu dalam hubungan nilai NAR terhadap mortalitas,⁴⁴



BAB III
KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN

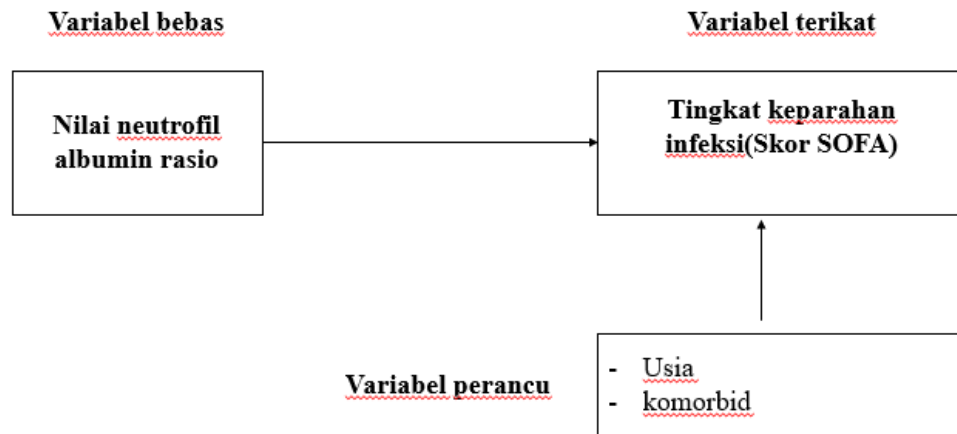
III.1. Kerangka Teori



Gambar 3.1. Kerangka teori



III.1. Kerangka Konsep



Gambar 3. 2. Kerangka konsep

III.2. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini yaitu nilai neutrofil albumin rasio yang tinggi berhubungan dengan nilai Skor SOFA yang Semakin tinggi.

