

**SKRIPSI
TAHUN 2023**

**GAMBARAN PENANDA INFLAMASI *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE*
RATIO PADA PROGNOSIS PASIEN SEPSIS DI ICU RSUP DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022**



Disusun oleh:

Aulia Salsabil Ma'ruf

C011201247

Pembimbing:

dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023**

**GAMBARAN PENANDA INFLAMASI *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO*
PADA PROGNOSIS PASIEN SEPSIS DI ICU RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO TAHUN 2022**

SKRIPSI

**Diajukan kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Aulia Salsabil Ma'ruf
C011201247**

**Pembimbing:
dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D
NIP. 196712121999031002**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023**

TAHUN 2023

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

**“GAMBARAN PENANDA INFLAMASI *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO*
PADA PROGNOSIS PASIEN SEPSIS DI ICU RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO TAHUN 2022”**

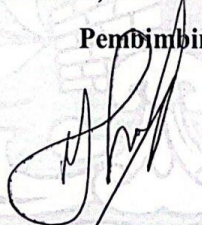
Hari/Tanggal : Selasa, 19 Desember 2023

Waktu : 11.00 WITA

Tempat : Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin

Makassar, 19 Desember 2023

Pembimbing


dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D

NIP. 196712121999031002

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Aulia Salsabil Ma'ruf
NIM : C011201247
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Gambaran Penanda Inflamasi *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*
pada Prognosis Pasien Sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin
Sudirohusodo Tahun 2022

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D (.....)
Penguji 1 : Dr. dr. Syahrjuita, M. Kes, Sp.T.H.T.B.K.L(K) (.....)
Penguji 2 : dr. Ilhamuddin, M.Sc., M.Kes., Ph.D., Sp.KJ (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 19 Desember 2023

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**“GAMBARAN PENANDA INFLAMASI *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO*
PADA PROGNOSIS PASIEN SEPSIS DI ICU RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO TAHUN 2022”**

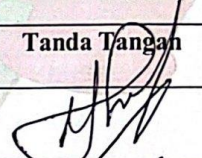
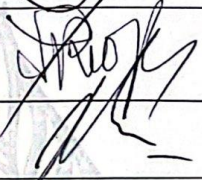
Disusun dan Diajukan Oleh:

Aulia Salsabil Ma'ruf

C011201247

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D	Pembimbing	
2.	Dr. dr. Syahrijuita, M. Kes, Sp.T.H.T.B.K.L(K)	Penguji 1	
3.	dr. Ilhamuddin, M.Sc., M.Kes., Ph.D., Sp.KJ	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)
NIP 19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn Nislawati, Sp.M., M.Kes
NIP 19810118 200912 2 003

**DEPARTEMEN BIOKIMIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

TELAH DISETUJUI DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Judul Skripsi:

**“GAMBARAN PENANDA INFLAMASI *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO*
PADA PROGNOSIS PASIEN SEPSIS DI ICU RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO TAHUN 2022”**

Makassar, 19 Desember 2023

Pembimbing



dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D

NIP. 196712121999031002

HALAMAN PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aulia Salsabil Ma'ruf

NIM : C011201247

Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasikan atau belum dipublikasikan telah direferensikan sesuai ketentuan akademik.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 19 Desember 2023



Aulia Salsabil Ma'ruf
NIM C011201247

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur senantiasa dipanjatkan kepada Allah SWT. Tuhan Yang Maha Esa pemilik segenap alam yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya sehingga dalam penulisan proposal ini penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Gambaran Penanda Inflamasi *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* pada Prognosis Pasien Sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2022.”

Dalam penulisan skripsi ini penulis mendapatkan banyak bantuan dari berbagai pihak. Oleh karenanya dari hati yang terdalam penulis juga ingin mengungkapkan rasa terima kasih kepada:

1. **Allah SWT.** sebagai sumber segala hal selama penulisan ini, sumber pengetahuan utama, sumber inspirasi, sumber kekuatan, sumber sukacita yang telah memberikan berkat dan serta karya-Nya yang agung sepanjang hidup penulis, khususnya dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
4. **dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D** sebagai penasihat akademik dan dosen pembimbing atas bimbingan, pengarahan, saran, waktu serta dukungan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
5. **Dr. dr. Syahrjuita, M. Kes, Sp.T.H.T.B.K.L(K)** dan **dr. Ilhamuddin, M.Sc., M.Kes., Ph.D., Sp.KJ** selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan skripsi

penulis.

6. Untuk keluarga penulis terkhusus kedua orang tua, ayah **Dr. dr. Muh. Irwan Gunawan, Sp.B (K) Onk.** dan ibu **dr. Ariantin Ulfah SC, Sp.PD, KPTI, FINASIM** yang telah membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh kesabaran, kasih sayang dan perhatian, dengan diiringi doa, restu dan dorongan yang tiada henti, beserta seluruh keluarga tersayang yang telah dengan sabar mendukung dan mendoakan masa studi penulis.
7. Untuk **Kak Iyya** sebagai kakak yang selalu membantu dan mengarahkan saya dari awal penyusunan hingga penyelesaian skripsi ini.
8. Teman-teman angkatan 2020 (**ASTROGLIA**) yang telah menemani segala proses selama masa-masa pre-klinik.
9. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tidak ada manusia yang sempurna begitu juga dalam penulisan skripsi ini, apabila nantinya terdapat kekurangan, kesalahan dalam skripsi ini, penulis sangat berharap kepada seluruh pihak agar dapat memberikan kritik dan juga saran dalam skripsi ini. Akhir kata, semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat serta bahan pembelajaran kepada kita semua.

Makassar, Desember 2023

Penulis

Aulia Salsabil Ma'ruf

Aulia Salsabil Ma'ruf (C011201247)

dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D

“GAMBARAN PENANDA INFLAMASI *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* PADA PROGNOSIS PASIEN SEPSIS DI ICU RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2022”

ABSTRAK

Latar Belakang : Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa. Sepsis memiliki angka mortalitas yang tinggi sehingga menentukan prognosis sangat penting untuk menentukan pengobatan yang tepat. NLR dapat dengan mudah didapatkan berdasarkan pemeriksaan darah rutin dan telah diuji sebagai panduan prognosis berbagai penyakit.

Tujuan : Mengetahui gambaran penanda inflamasi *neutrophil-lymphocyte ratio* pada prognosis pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.

Metode : Penelitian ini menggunakan jenis penelitian deskriptional analitik dengan metode rancangan *cross-sectional* dan teknik pengambilan sampel *total sampling*.

Hasil : NLR pada awal pasien didiagnosa sepsis tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap prognosis dengan nilai p 0,91. Sedangkan pada nilai NLR akhir menunjukkan hubungan yang signifikan antara kondisi *survival* dan *non-survival* pada nilai NLR dengan p 0,02.

Kesimpulan : Terdapat gambaran penanda inflamasi *neutrophil-lymphocyte ratio* pada prognosis pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.

Kata Kunci : Sepsis, NLR, Prognosis.

Aulia Salsabil Ma'ruf

dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed, Ph.D

**“DESCRIPTION OF INFLAMMATORY MARKERS NEUTROPHIL-
LYMPHOCYTE RATIO ON THE PROGNOSIS OF SEPSIS PATIENTS IN
THE ICU OF DR RSUP. WAHIDIN SUDIROHUSODO IN 2022”**

ABSTRACT

Background : Sepsis is a life-threatening organ dysfunction. Sepsis has a high mortality rate so determining the prognosis is very important to determine appropriate treatment. NLR can be easily obtained based on routine blood tests and has been tested as a guide to the prognosis of various diseases.

Objective : To determine the description of the inflammatory marker neutrophil-lymphocyte ratio on the prognosis of sepsis patients in the ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in 2022.

Methods : This research uses descriptive analytical research with a cross-sectional design method and total sampling technique.

Results : NLR at the start of patients diagnosed with sepsis did not show a significant relationship to prognosis with a p value of 0.91. Meanwhile, the final NLR value shows a significant relationship between survival and non-survival conditions in the NLR value with p 0.02.

Conclusion : There is a description of the inflammatory marker neutrophil-lymphocyte ratio on the prognosis of sepsis patients in the ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in 2022.

Keywords : Sepsis, NLR, Prognosis.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	viii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Keilmuan.....	4
1.4.2 Manfaat Aplikatif	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Sepsis.....	5
2.1.1 Definisi Sepsis.....	5
2.1.2 Patofisiologi Sepsis	6
2.1.3 Diagnosis sepsis	7
2.1.4 Penatalaksanaan Sepsis	10
2.1.5 Pencegahan Sepsis	13
2.1.6 Prognosis Sepsis.....	14
2.2 <i>Neutrophil-lymphocyte ratio</i>	14

2.3	Penanda inflamasi <i>Neutrophil-lymphocyte ratio</i> pada prognosis pasien sepsis.....	16
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL		18
3.1	Kerangka Teori.....	18
3.2	Kerangka Konsep	19
3.3	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	19
3.4	Hipotesis	21
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		22
4.1	Desain Penelitian	22
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	22
4.2.1	Tempat Penelitian.....	22
4.2.2	Waktu Penelitian	22
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	22
4.3.1	Populasi Penelitian	22
4.3.2	Sampel Penelitian.....	22
4.3.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	23
4.4	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	23
4.4.1	Kriteria Inklusi	23
4.4.2	Kriteria Eksklusi.....	23
4.5	Jenis Data dan Instrumen Penelitian	23
4.5.1	Jenis Data	23
4.5.2	Instrumen Penelitian.....	24
4.6	Manajemen Penelitian	24
4.6.1	Pengumpulan Data	24
4.6.2	Pengolahan dan Analisis Data.....	24
4.7	Etika Penelitian.....	24

4.8	Alur Penelitian.....	25
BAB 5 HASIL PENELITIAN		26
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian	26
5.2	Gambaran neutrofil, limfosit, dan NLR dengan prognosis pasien sepsis....	27
5.3	Hubungan neutrofil, limfosit, dan NLR dengan prognosis pasien sepsis ...	28
BAB 6 PEMBAHASAN		30
6.1	Karakteristik Subjek Penelitian	30
6.2	Hubungan neutrofil, limfosit, dan NLR pada prognosis pasien sepsis ..	31
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		34
7.1	Ringkasan	34
7.2	Kesimpulan.....	34
7.2	Saran	34
DAFTAR PUSTAKA.....		35
LAMPIRAN.....		40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patofisiologi Sepsis.....	7
Gambar 2. 2 Alur Diagnosis Sepsis dan Syok Sepsis	10
Gambar 2. 3 Diagram Penatalaksanaan Sepsis.....	13
Gambar 3. 1 Kerangka Teori	18
Gambar 3. 2 Kerangka Konsep	19
Gambar 4. 1 Alur Penelitian	25

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Skor SOFA	8
Tabel 2. 2 Kriteria qSOFA	9
Tabel 5. 1 Karakteristik Subjek Penelitian	27
Tabel 5. 2 Gambaran neutrofil, limfosit, dan NLR dengan prognosis sepsis.....	27
Tabel 5. 3 Hubungan neutrofil, limfosit, dan NLR dengan prognosis sepsis	Error!
Bookmark not defined.	

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat adanya disregulasi respon *host* terhadap infeksi. Respon *host* bersifat multifaktor terhadap adanya invasi dari patogen. Sepsis dan syok sepsis merupakan masalah kesehatan utama yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia setiap tahunnya dan membunuh satu dari empat pasien sepsis (dan bahkan lebih) (Evans, et al., 2021).

Menurut WHO (*World Health Organization*), sepsis diperkirakan mengenai 49 juta orang di dunia dan berpotensi menyebabkan 11 juta kematian. Data ini membuat Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan sepsis sebagai prioritas kesehatan global (WHO, 2020). Mayoritas data epidemiologi sepsis berasal dari negara maju atau negara dengan penghasilan tinggi, sedangkan data dari negara berkembang atau negara dengan penghasilan rendah dan menengah masih sangat jarang, terutama data dari negara-negara di Asia (Phua, 2011), termasuk Indonesia. Beberapa *center* melaporkan, kejadian sepsis yang dihubungkan dengan tingginya mortalitas. Pada penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2012, didapatkan bahwa dalam 1 bulan ditemukan kasus sepsis berat dan syok sepsis pada 23 dari 84 kasus perawatan intensif dengan angka kematian dalam perawatan mencapai 47,8% (Kemenkes, 2017). Pada pasien ICU di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

didapatkan 82,8% pasien didiagnosis sepsis (Tambajong, 2014). Di ICU RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2022 terdapat peningkatan mortalitas pasien sepsis dari 11,53% menjadi 19,64% dalam waktu enam bulan terakhir (periode Januari 2022 hingga Juni 2022) (Liliriawati, 2023).

Sepsis memiliki angka mortalitas yang tinggi. Maka dari itu, menentukan prognosis sepsis sangat penting untuk menentukan pengobatan yang tepat. Biomarker yang sering digunakan untuk mendiagnosis pasien sepsis di ICU adalah CRP, prokalsitonin, dan laktat. Namun, pemeriksaan ini tergolong mahal dan tidak semua rumah sakit dapat melakukannya. *Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) adalah nilai yang dapat dijadikan biomarker dan dapat dengan mudah dihitung berdasarkan pemeriksaan darah lengkap. NLR dihitung berdasarkan jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah limfosit yang peningkatannya menunjukkan adanya suatu infeksi maupun inflamasi atau stres fisiologis. NLR adalah metode yang dapat diandalkan, cepat, dan sederhana untuk mengevaluasi stress peradangan (Salciccioli, et.al., 2015). NLR telah diuji sebagai panduan prognosis berbagai penyakit, seperti kanker, pneumonia, dan sepsis (Buonacera, et al. 2022).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti secara langsung bagaimanakah gambaran penanda inflamasi *neutrophil-lymphocyte ratio* pada prognosis pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka diperoleh suatu rumusan masalah, yaitu: Bagaimana gambaran penanda inflamasi *neutrophil-lymphocyte ratio* pada prognosis pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui bagaimana gambaran penanda inflamasi *neutrophil-lymphocyte ratio* pada prognosis pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui jumlah pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.
2. Mengetahui nilai *neutrophil-lymphocyte ratio* pada pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.
3. Mengetahui hubungan *neutrophil-lymphocyte ratio* terhadap prognosis pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah data informasi mengenai gambaran penanda inflamasi *neutrophil-lymphocyte ratio* pada prognosis pasien sepsis di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2022.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan untuk mengetahui gambaran penanda inflamasi *neutrophil-lymphocyte ratio* pada prognosis pasien sepsis sehingga bisa mengambil langkah dan terapi yang tepat dan cepat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi Sepsis

The International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock mendefinisikan sepsis sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon imun tubuh terhadap infeksi. Sepsis yang tidak tertangani dengan baik dapat menyebabkan syok sepsis. Syok sepsis merupakan sepsis yang disertai dengan kondisi gangguan sirkulasi dan seluler/metabolisme yang dapat meningkatkan risiko mortalitas. Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan klinis sepsis disertai hipotensi menetap yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan $MAP \geq 65$ mmHg dan memiliki kadar laktat > 2 mmol/L (18 mg/dL) walaupun telah dilakukan resusitasi cairan dalam jumlah yang cukup. Pasien dengan syok sepsis memiliki risiko kematian di Rumah Sakit sebesar $> 40\%$ (Evans, et al., 2021).

Sebagian besar sepsis disebabkan oleh bakteri gram negatif yang menghasilkan berbagai produk untuk menstimulasi sel imun (Setiati, et al., 2016). Bakteri gram positif seperti *Staphylococci*, *pneumococci*, *streptococci*, dan lainnya lebih jarang menimbulkan sepsis. Virus, protozoa, dan jamur oportunistik jarang menyebabkan sepsis (Kemenkes, 2017).

Sumber infeksi utama dapat berasal dari saluran pernapasan, infeksi intraabdomen, traktus urinarius, SSTI (skin soft tissue infection), dan bakteremia. Tempat infeksi utama yang berhubungan dengan sepsis adalah

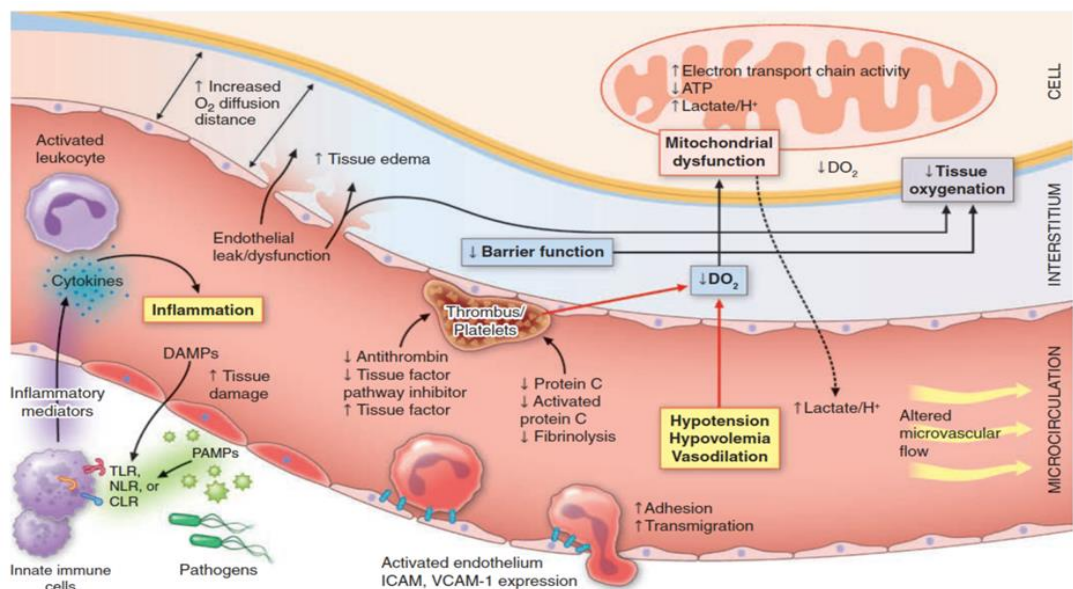
saluran pernapasan/parenkim paru (43%); sistem saluran kemih (16%); perut (14%); kepala, yang berhubungan dengan demam yang tidak diketahui asalnya (FUO) (14%); dan situs/penyebab lainnya (13%) (Vakkalanka, et al., 2013).

2.1.2 Patofisiologi Sepsis

Inflamasi merupakan respon imunitas tubuh terhadap berbagai macam stimulasi imunogen dari luar. Inflamasi sesungguhnya merupakan upaya tubuh untuk menghilangkan dan eradikasi organisme penyebab. Berbagai jenis sel akan teraktivasi dan memproduksi berbagai jenis mediator inflamasi termasuk berbagai sitokin. Mediator inflamasi sangat kompleks karena melibatkan banyak sel dan mempengaruhi satu sama lain. Respons imun berlebihan yang dimediasi oleh pelepasan berbagai mediator inflamasi dapat menyebabkan syok, kerusakan organ multiple, dan bahkan kematian (Hermawan, 2016).

Sistem imun alamiah, terutama terdiri dari makrofag, monosit, granulosit, sel natural killer dan sel dendritik, bekerja dalam mendeteksi *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs; meliputi komponen patogen bakterial, fungal dan viral seperti endotoksin dan β glukukan) dan *damage associated molecular patterns* (DAMPs; molekul endogen yang dilepaskan dari sel host yang rusak meliputi ATP, DNA mitokondria dan *high mobility group box 1* HMGB1). DAMPs dan PAMPs mengaktivasi kekebalan tubuh dan beberapa sel epitel melalui *patten recognition receptors* pada permukaan sel (*toll like receptors* dan *C-type lectin*

receptors) atau pada sitosol (*NOD-like receptors*, *RIG-i-like receptors*), inisiasi transkripsi interferon tipe 1 dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , interleukin (IL)-1 dan IL-6. Beberapa *pattern recognition receptors* dapat bersatu menjadi molekul kompleks yang dinamakan inflammasomes yang penting dalam maturasi dan sekresi sitokin IL-1 β dan IL-18 dan dapat memicu kematian sel inflamasi oleh pyroptosis (Gotts & Mathay, 2016).



Gambar 2. 1 Patofisiologi Sepsis

2.1.3 Diagnosis sepsis

Diagnosis dini sepsis sangat penting untuk mengurangi tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada pasien (Maclay & Rephann, 2017). SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) digunakan untuk mengetahui disfungsi organ dan mortalitas pada pasien dengan resiko sepsis. Terdapat disfungsi organ apabila 2 dari 4 kriteria SIRS terpenuhi. Namun, penggunaan kriteria SIRS untuk mengidentifikasi sepsis dianggap sudah tidak membantu lagi. Kriteria SIRS tidak menggambarkan adanya

respon disregulasi yang mengancam jiwa. Keadaan SIRS sendiri dapat ditemukan pada pasien yang dirawat inap tanpa ditemukan adanya infeksi (Evans, et al., 2021).

Pasien dengan dugaan infeksi harus dipertimbangkan apakah telah terjadi disfungsi organ dengan menentukan skor SOFA. Skor SOFA memiliki 0-24 poin, dengan skor maksimal 4 poin dari setiap organ yang terlibat. Skor SOFA sering digunakan di perawatan *Intensive Care Unit* (ICU) pada pasien dengan infeksi, sepsis, dan syok. Poin SOFA ≥ 2 pada pasien dengan infeksi mengindikasikan suatu sepsis dengan risiko $\geq 10\%$ kematian di Rumah Sakit (Seymour, 2018).

Tabel 2. 1 Skor SOFA

Organ system	SOFA score				
	0	1	2	3	4
Respiratory, PO_2/FiO_2 , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) with respiratory support	< 100 (13.3) with respiratory support
Coagulation, Platelets, $\times 10^9/\text{mm}^3$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Liver, Bilirubin, mg/dL	< 1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	> 12.0
Cardiovascular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1 ^b	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1 ^b
Central nervous system, Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Renal, Creatinine, mg/dL. Urine output, mL/d	< 1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 < 500	> 5.0 < 200

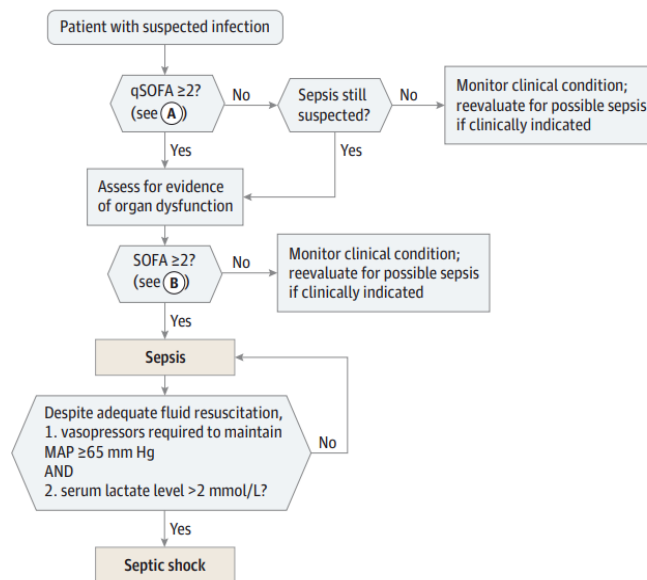
Namun, skor SOFA memerlukan beberapa pemeriksaan laboratorium dan membutuhkan biaya yang banyak untuk pemeriksaan secara berulang, maka direkomendasikan skor quickSOFA (qSOFA) untuk mengidentifikasi adanya risiko tinggi sepsis pada pasien yang dirawat di luar ICU, baik itu di ruang perawatan biasa maupun di unit gawat darurat. Skor qSOFA terdiri dari tiga variabel dimana poin qSOFA ≥ 2 memiliki nilai prediktif untuk sepsis (Seymour, 2018).

Tabel 2. 2 Kriteria qSOFA

Kriteria qSOFA	Nilai
Pernafasan ≥ 22 kali/menit	1
Perubahan Status Mental (GCS<15)	1
Tekanan Darah Sistolik ≤ 100 mmHg	1

Walaupun penggunaan qSOFA kurang lengkap dibandingkan penggunaan skor SOFA di ICU, qSOFA tidak membutuhkan pemeriksaan laboratorium dan dapat dilakukan secara cepat dan berulang. Penggunaan qSOFA diharapkan dapat membantu klinisi dalam mengenali kondisi disfungsi organ dan dapat segera memulai atau mengeskalasi terapi (Evans, et al., 2021).

Adapun alur diagnosis sepsis dan syok sepsis secara skematis terlihat pada gambar dibawah ini (Singer, et al., 2016).



Gambar 2. 2 Alur Diagnosis Sepsis dan Syok Sepsis

2.1.4 Penatalaksanaan Sepsis

The Surviving Sepsis Campaign Bundle telah merekomendasikan *one-hour-bundle* untuk tatalaksana sepsis yang meliputi:

1. Pengukuran kadar laktat darah. Dilakukan pengukuran ulang jika kadar laktat > 2 mmol/L
2. Pemeriksaan kultur darah dilakukan sebelum pemberian antibiotik
3. Pemberian antibiotik spektrum luas
4. Pemberian secara cepat cairan kristaloid sebanyak 30 ml/Kg untuk kondisi hipotensi atau kadar laktat > 4 mmol/L
5. Penggunaan vasopresor jika pasien mengalami hipotensi selama atau setelah dilakukan resusitasi cairan, untuk menjaga MAP > 65 mm Hg (Rhodes, et. al., 2017).

Implementasi terhadap *one-hour-bundle* dilaksanakan meskipun kadang sulit untuk dapat mengidentifikasi pasien sepsis secara lebih awal. Tidak ada penelitian yang menunjukkan adanya implikasi negatif dari

pelaksanaan *one-hour-bundle* ini. Selain itu berbagai penelitian menunjukkan bahwa rumah sakit dengan kepatuhan terhadap bundel satu jam ini memiliki prognosis yang lebih baik pada pasien sepsis maupun syok sepsis (Rhodes, et. al., 2017).

Rekomendasi tatalaksana sepsis berdasarkan “*Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*” antara lain:

- Resusitasi awal

Pada sepsis dan syok sepsis direkomendasikan resusitasi segera dimulai minimal 30 ml/kg cairan kristaloid intravena diberikan dalam tiga jam pertama. (Evans, et. al., 2021).

- Terapi cairan

Kristaloid merupakan pilihan cairan untuk resusitasi awal intravaskular sebagai penggantian volume pada pasien dengan terapi sepsis dan syok sepsis. Penggunaan albumin disarankan sebagai terapi cairan pada resusitasi awal dan penggantian volume intravaskular berikutnya pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis yang memerlukan sejumlah besar kristaloid. Tidak direkomendasikan untuk penggunaan *hydroxyethyl starches (HESs)* untuk penggantian volume intravaskular dengan sepsis atau syok sepsis (Evans, et. al., 2021).

- Obat vasoaktif

Pemberian norepinefrin direkomendasikan sebagai vasopresor pilihan pertama sedangkan pemberian dobutamin

direkomendasikan pada pasien yang menunjukkan bukti hipoperfusi persisten meskipun telah mendapatkan terapi cairan yang adekuat dan penggunaan obat vasopresor (Evans, et. al., 2021).

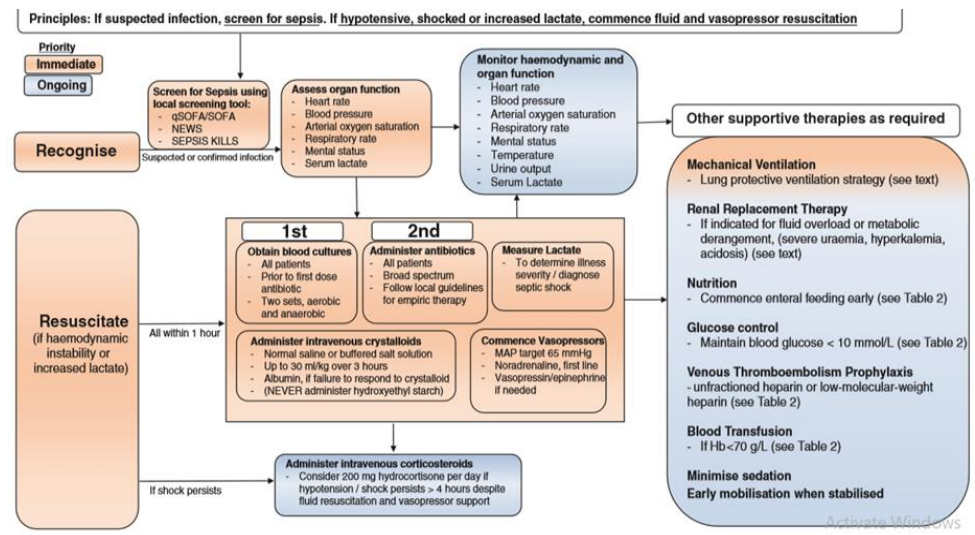
- Kortikosteroid

Pemberian hidrokortison intravena tidak disarankan untuk mengobati pasien syok sepsis jika resusitasi cairan yang adekuat dan terapi vasopresor mampu mengembalikan stabilitas hemodinamik. Jika stabilitas hemodinamik tidak dapat dicapai, maka disarankan pemberian hidrokortison intravena dengan dosis 200 mg per hari (Evans, et. al., 2021).

- Terapi antimikroba

Pemberian antimikroba intravena dimulai sesegera mungkin dalam waktu satu jam pertama setelah diagnosis syok sepsis dan dimulai dalam waktu tiga jam pertama setelah diagnosis sepsis ditegakkan. Terapi antimikroba empiris dipersempit setelah ada hasil identifikasi patogen berdasarkan kultur dan sensitivitas antimikroba. Durasi pemberian antimikroba selama 7-10 hari dinilai cukup untuk sebagian besar infeksi yang berat dengan sepsis atau syok sepsis. Durasi pemberian antimikroba yang lebih lama diberikan pada pasien yang memiliki respon klinis yang lambat, fokus infeksi yang tidak dapat diatasi, bakteremia dengan *S.aureus*, beberapa infeksi jamur dan virus, atau defisiensi imunologis, termasuk neutropenia (Evans, et. al., 2021).

Diagram mengenai penatalaksanaan sepsis dapat dilihat pada gambar di bawah ini (Jekar, et al., 2019).



Gambar 2. 3 Diagram Penatalaksanaan Sepsis

2.1.5 Pencegahan Sepsis

Sepsis dapat dicegah dengan mengobati infeksi sejak dini dan menghindari infeksi. Metode yang efektif untuk mencegah sepsis adalah sama dengan yang digunakan untuk mencegah infeksi nosokomial lainnya, yaitu:

- Mengisolasi semua pasien yang terinfeksi organisme multiresisten untuk menghindari infeksi silang
- Penggunaan agen antimikroba yang sesuai untuk menghindari pemilihan jenis antimikroba yang resisten. Agen antimikroba harus dipilih sesuai dengan patogen yang dominan di lokasi infeksi tertentu di lingkungan Rumah Sakit.
- Pengurangan waktu lama rawat inap. Diketahui bahwa periode rawat inap yang lama sebelum tindakan operasi dapat menyebabkan insiden

infeksi nosokomial yang lebih besar

- *Personal hygiene* yang baik, seperti rutin mencuci tangan dan menggunakan air yang bersih
- Makan makanan yang sehat dan bergizi (Grabe, et. al., 2020)

2.1.6 Prognosis Sepsis

Sepsis yang tidak mendapatkan penanganan dengan tepat dapat berkembang menjadi syok sepsis. Syok sepsis adalah penyakit serius dengan risiko kematian sebesar $> 40\%$ (Singer, et al., 2016). Dalam beberapa tahun terakhir, insiden sepsis sendiri semakin meningkat namun angka mortalitas semakin menurun diiringi dengan peningkatan dalam tatalaksana sepsis. Namun pada gangguan ginjal akut terkait sepsis yang membutuhkan tindakan dialisis, memiliki mortalitas yang tinggi sekitar 40-50% dan semakin meningkat sekitar 60-80% jika disertai dengan disfungsi organ lainnya (Doi, 2016).

2.2 *Neutrophil-lymphocyte ratio*

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), merupakan perhitungan antara jumlah neutrofil dan limfosit yang diukur dalam darah perifer. NLR merupakan biomarker yang mengkonjugasikan dua sistem imun: respons imun bawaan, terutama neutrofil, dan imunitas adaptif, utamanya oleh limfosit (Song, et al., 2021). Nilai normal NLR adalah sekitar 1–3 (Siloşi, et al., 2018).

Neutrofil berperan sebagai respon imun lini pertama melawan patogen yang menyerang, melalui mekanisme yang beragam meliputi

kemotaksis, fagositosis, pelepasan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* atau *ROS*), protein granular dan produksi serta pembebasan sitokin (Mortaz, et al., 2018). Neutrofil juga berperan penting dalam regulasi imunitas adaptif dan merupakan sel efektor utama selama respon inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response* atau *SIRS*). Sebagai regulator atau pengatur imunitas bawaan, neutrofil mengaktifkan dan memprogram sel imun lainnya, mensekresi serangkaian sitokin dan kemokin pro-inflamasi dan imunomodulator yang mampu meningkatkan fungsi rekrutmen dan efektor sel imun lain, seperti sel dendritik (DC), B. sel, sel NK, sel CD4, CD8 dan T $\gamma\delta$, serta sel punca mesenkim (Li, et al., 2019).

Peningkatan jumlah neutrofil, dalam hal ini terjadi juga peningkatan NLR, dapat diamati pada beberapa kondisi: infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, trauma berat, kanker, komplikasi pasca operasi, dan segala kondisi yang ditandai dengan kerusakan jaringan (Buonacera, et al., 2022). Hal ini karena fase awal hiperdinamik infeksi ditandai dengan keadaan proinflamasi yang diperantarai oleh neutrofil dan sel inflamasi lainnya. *SIRS* dihubungkan dengan supresi apoptosis neutrofil, dalam membunuh patogen, yang dimediasi neutrofil sebagai bagian dari respon bawaan. Oleh karena itu, NLR seringkali ditandai dengan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit (Lowsby, et al., 2015).

Peningkatan NLR (<6 jam) diikuti dengan stres fisiologis akut dapat memberi peran NLR sebagai penanda stres akut lebih awal dibandingkan parameter laboratorium lainnya (misalnya, jumlah sel darah putih,

bakteremia, C-reactive protein). Selain itu, limfosit, dalam hal ini sel B; sel T CD4-positif, CD4/CD8-negatif, atau CD8-positif; sel T natural killer, khususnya bertanggung jawab atas imunitas adaptif, memberikan respons spesifik antigen yang diatur oleh major histocompatibility complex (MHC) kelas I. Aktivitas limfosit terlibat dalam respons inang terhadap virus, sel tumor, atopi, juga SIRS (LaRosa & Orange, 2008).

Karakonstantis et al. (2018) menemukan beberapa faktor yang dapat meningkatkan NLR seperti usia, penggunaan steroid, hormon, kelainan hematologi seperti leukemia, kemoterapi *granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)*, dan HIV/AIDS.

Homeostasis antara kedua aspek respon imun ini juga dapat dipengaruhi oleh banyak faktor baik dari segi fisiologis maupun patologis. Sebagai contoh, kortisol dan katekolamin bisa mempengaruhi nilai NLR. Kadar kortisol yang tinggi diketahui meningkatkan kadar neutrofil, sekaligus menurunkan kadar limfosit. Demikian pula, katekolamin, seperti epinefrin, dapat menyebabkan leukositosis dan limfopenia. Oleh karena itu, faktor perancu harus dipertimbangkan untuk menyimpulkan kondisi klinis pada perubahan NLR (Buonacera, et al., 2022)

2.3 Penanda inflamasi *Neutrophil-lymphocyte ratio* pada prognosis pasien sepsis

Biomarker yang sering digunakan untuk mendiagnosis pasien sepsis di ICU adalah CRP, prokalsitonin, dan laktat. Namun, pemeriksaan CRP, prokalsitonin, dan laktat tidak semua rumah sakit mempunyai fasilitas dan tergolong mahal. *Neutrophil-lymphocyte ratio* adalah nilai yang dapat

dijadikan biomarker untuk menentukan prognosis sepsis dan dapat dengan mudah dihitung berdasarkan pemeriksaan darah lengkap (Saliccioli, et al., 2015).

Dragoescu, et.al (2022) dalam penelitiannya melaporkan bahwa terjadi peningkatan NLR pada pasien sepsis dan meningkat secara signifikan pada pasien dengan syok sepsis. Martins, et. al (2019) melaporkan bahwa NLR diikuti dengan parameter lainnya bisa menjadi biomarker untuk mendeteksi sepsis di ICU rumah sakit. Namun, penelitian ini berlawanan dengan penelitian Maqbul, et. al (2016) yang melaporkan bahwa pasien yang dicurigai mengalami sepsis dengan peningkatan nilai NLR tidak semuanya terbukti sepsis sehingga NLR belum bisa dikatakan sebagai biomarker untuk sepsis.

Lubis, et. al (2018) melaporkan bahwa tidak didapatkan hubungan antara NLR terhadap prognosis mortalitas pasien sepsis. Hal ini bertentangan dengan penelitian Liu, et. al (2016) yang menyebutkan bahwa peningkatan kadar NLR berhubungan dengan prognosis klinis yang kurang baik pada pasien sepsis. Pada penelitian Hwang, et al. (2017) juga dilaporkan bahwa NLR dapat diasosiasikan dengan prognosis buruk pada pasien sepsis dan syok sepsis bahkan menyebabkan kematian. Penelitian dari Gunawan, et. al (2022) juga mengemukakan bahwa NLR bermakna sebagai faktor prediktor mortalitas pada pasien dengan sepsis dan dapat menjadi salah satu parameter yang dapat digunakan sebagai prognosis pada pasien sepsis.